UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945 — N° 48

QUELQUES ASPECTS DE LA BIOCHIMIE DE L'ADRÉNALINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 15 février 1945

PAR

Louis-Eugène-Marie COLOBERT

ÉLÈVE A L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
LICENCIÉ ÈS SCIENCES
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE COLONIALE
EX-PRÉPARATEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Né à Ploëmeur (Morbihan), le 29 janvier 1919

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE CHIMIE BIOLOGIQUE ET MÉDICALE DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Examinateurs de la Thèse	MM. FABRE, professeur.....	*Président*
	CHELLE, professeur.....	
	CREYX, professeur	*Juges*
	FRANCK, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1945

COLOBERT (Louis-Eugène-Marie)

Quelques aspects de la biochimie de l'adrénaline. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, X-100 p., figure.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 48.)

COLOBERT (Louis-Eugène-Marie)

Quelques aspects de la biochimie de l'adrénaline. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, X-100 p., figure.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 48.)

COLOBERT (Louis-Eugène-Marie)

Quelques aspects de la biochimie de l'adrénaline. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, X-100 p., figure.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 48.)

COLOBERT (Louis-Eugène-Marie)

Quelques aspects de la biochimie de l'adrénaline. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, X-100 p., figure.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 48.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945 — N° 48

QUELQUES ASPECTS DE LA BIOCHIMIE DE L'ADRÉNALINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 15 février 1945

PAR

Louis-Eugène-Marie COLOBERT

ÉLÈVE A L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
LICENCIÉ ÈS SCIENCES
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE COLONIALE
EX-PRÉPARATEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Né à Ploëmeur (Morbihan), le 29 janvier 1919

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE CHIMIE BIOLOGIQUE ET MÉDICALE DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Examinateurs de la Thèse

MM. FABRE, professeur..... *Président*
CHELLE, professeur.....
CREYX, professeur ..... *Juges*
FRANCK, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1945

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ — ASSESSEUR : M. LABAT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL,
PETGES, GUYOT, ABADIE, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N... / DUPÉRIÉ
Clinique chirurgicale et gynécologique	JEANNENEY
Clinique chirurgicale	PAPIN
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène	LEURET
Médecine légale et deontologie	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	RÉCHOU
Chimie	CHELLE
Botanique et matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Médecine expérimentale	N...
Physiologie	FABRE
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF
Physique médicale et pharmaceutique	N...
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	N...
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	CREYX
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ

MM. PÉRY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales),
CHARRIER (Chirurgie générale), FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	DUFOUR
Physiologie	FRANCK
Médecine générale	PIECHAUD / N... / N... / FONTAN / BROUSTET / N... / SARIC / DUBARRY
Chirurgie générale	N... / MASSÉ

	MM
Chirurgie générale	N... / MAGENDIE / POUYANNE
Obstétrique	N... / MAHON
Ophtalmologie	N...
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	N...
Physique médicale	N...
Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	CASTAGNOU
Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD
Pharmacie	MESNARD / GRANGER
Histoire naturelle médicale et parasitologie.	R. MANDOUL

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ
Accouchements	MAHON
Puériculture	FAUGÈRE
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL
Médecine légale	N...
Urologie	N...
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI
Ophtalmologie	N...

	MM.
Anatomie	J. BEAUVIEU
Chimie minérale	CASTAGNOU
Botanique	GIRARD
Cryptogamie	GIRARD
Pharmacie galénique	MESNARD
Bactériologie	MOUREAU
Physiologie	Mlle ROUGIE
Chimie biologique	TAYEAU
Parasitologie et biologie appliquées	PAUTRIZEL

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thès
qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'el
entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MÈRE

A MON PÈRE ABSENT

En témoignage de ma reconnaissance infinie pour tout ce qu'ils ont fait pour moi.

A MA FEMME

Qui a suivi chaque jour ma pensée et mon travail, qui m'a aidé et soutenu.
Qu'elle reçoive l'expression de ma profonde tendresse et de mon amour.

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRÈRE

Que j'unis dans la même affection.

A MON BEAU-PÈRE

Avec toute mon affection.

A MA GRAND'TANTE

En souvenir de mon enfance.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES CAMARADES
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ DE LYON

A MES CAMARADES
DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE

A MES CAMARADES DU LABORATOIRE
DE CHIMIE BIOLOGIQUE ET MÉDICALE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX

A MES MAITRES
DES HOPITAUX DE LYON, MONTPELLIER ET BORDEAUX

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL JEANNIOT

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE LA MARINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR LE MÉDECIN CHEF DE 1re CLASSE CANTON

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX DE LA MARINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A TOUS MES CHEFS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE LYON

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE MONTPELLIER

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE BORDEAUX

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR BÉNEZECH

ASSISTANT DE CHIMIE MÉDICALE ET TOXICOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

Il nous a donné son temps et son amitié; il nous a appris à travailler.
En souvenir des douces heures passées au laboratoire.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MONNIER

AGRÉGÉ DE CHIMIE MÉDICALE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

CHEF DES TRAVAUX PRATIQUES DE CHIMIE MÉDICALE
ET TOXICOLOGIE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

Il nous a toujours manifesté un bienveillant intérêt, nous a associé à son enseignement pratique.
Qu'il reçoive ici nos remerciements.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CRISTOL

PROFESSEUR DE CHIMIE MÉDICALE ET TOXICOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

CHARGÉ DE COURS DE CHIMIE BIOLOGIQUE
A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE MONTPELLIER

DOCTEUR ÈS SCIENCES

Il nous a ouvert son laboratoire, il a guidé nos premiers pas dans la recherche scientifique. Nous avons appris auprès de lui à connaître la joie du travail; nous avons apprécié la sûreté de son jugement; nous gardons un souvenir ému de sa simplicité et de sa bonté.
Hommage de profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR TAYEAU

CHARGÉ DE COURS DE CHIMIE BIOLOGIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

CHARGÉ DE COURS DE CHIMIE PHYSIOLOGIQUE
A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE BORDEAUX

CHARGÉ DE RECHERCHES AU CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

Après nous avoir accueilli au Laboratoire de chimie biologique, il nous a toujours témoigné l'intérêt le plus amical, nous a permis de travailler près de lui, nous a prodigué ses conseils et ses encouragements et nous a aidé dans l'élaboration de cette thèse. Il nous a fait le grand honneur de nous faire collaborer à son enseignement.

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FRANCK

AGRÉGÉ DE PHYSIOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Que nous remercions d'avoir bien voulu siéger à notre jury de thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CREYX

PROFESSEUR D'HYDROLOGIE THÉRAPEUTIQUE ET CLIMATOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Nous garderons l'empreinte de son enseignement et de sa doctrine.
Nous le remercions pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger à notre jury.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHELLE

PROFESSEUR DE CHIMIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui nous a toujours témoigné le plus bienveillant intérêt, qui nous a fait entrer au Laboratoire de chimie biologique, qui nous a fait le grand honneur de siéger à notre jury.
Qu'il veuille bien recevoir nos remerciements et l'expression de notre gratitude.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FABRE

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DIRECTEUR DE L'INSTITUT D'ÉDUCATION PHYSIQUE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDAILLE MILITAIRE

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui nous a permis de poursuivre nos recherches dans les laboratoires de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux.
Qui nous a fait le grand honneur de présider cette thèse.
Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

QUELQUES ASPECTS DE LA BIOCHIMIE DE L'ADRÉNALINE

INTRODUCTION

L'adrénaline sécrétée par la glande médullosurrénale est la première hormone dont la constitution chimique ait été précisée (Takamine, 1902). De nombreuses recherches ont été entreprises pour éclairer les problèmes que pose sa biochimie, celle-ci cependant reste encore fort obscure.

Dans la première partie de notre travail, nous avons exposé les aspects que présente actuellement cette biochimie de l'adrénaline. Ces aspects sont nombreux et divers. Les efforts des chercheurs dans ce domaine ont eu surtout pour résultat — comme cela se produit presque toujours quand un nouveau champ d'investigations est ouvert à la curiosité de l'homme — de multiplier les points d'interrogation sans qu'on puisse leur donner une seule réponse. C'est un amas de phénomènes divers, complexes, confus qui s'offre au chercheur. Ce n'est que lorsque, par l'effort de synthèse, appuyé sur les arcs-boutants hardis de l'hypothèse, la pénétration de l'esprit humain est arrivée à classer les valeurs, à apprécier la subordination des phénomènes et, par là, à édifier la construction peut-être artificielle de la théorie scientifique, que les mécanismes de la nature apparaissent simples et peu nombreux.

C'est souvent lorsque les phénomènes se présentent encore dans cet état de confusion et de désordre qu'il semble le plus utile de dresser des bilans d'ensemble. A notre connaissance, aucune revue générale des problèmes que posent l'origine, la fonction et la destinée de l'adrénaline n'a été brossée. Il nous a paru utile de le faire, ne serait-ce que pour faciliter la compréhension des résultats de nos recherches personnelles sur l'adrénalinémie que nous exposons dans la deuxième partie de notre travail. Tous ces problèmes sont dépendants, en ce sens que la connaissance plus parfaite de l'un d'eux ne peut manquer d'éclairer les autres.

Ils sont tous sous la dépendance de la discipline biochimique et leur solution restera liée à l'évolution de cette science. A la base même de leur étude se pose le problème technique du dosage chimique de l'adrénaline. Son importance est essentielle; sans dosage chimique de l'adrénaline, pas de biochimie de l'adrénaline. C'est à l'exposé de cette question que nous consacrons notre premier chapitre, après quoi nous étudierons successivement l'origine de l'adrénaline, l'état physico-chimique de l'hormone dans les capsules surrénales, son état dans le sang et ses destinées, avant d'exposer nos recherches personnelles et les résultats auxquels elles nous ont conduit.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE HISTORIQUE

CHAPITRE PREMIER

Le dosage chimique de l'adrénaline

Le progrès d'une science expérimentale est sous la dépendance étroite de l'amélioration de la technique, du perfectionnement instrumental. En chimie biologique, la découverte d'un procédé plus perfectionné de dosage ou d'isolement de substances amène presque toujours des remaniements importants dans la façon de concevoir et d'interpréter les phénomènes.

Dans une étude critique effectuée à ce sujet, Giordano et Zeglio (1937) [89] insistent en particulier sur le fait que les techniques biologiques si souvent préconisées sont très longues, difficiles, et ne se prêtent pas facilement à des dosages en série. D'autre part, quand il s'agit, non pas de solutions pures de produit actif mais d'extraits complexes, leur spécificité peut être très discutée. Ainsi Paget [152], voulant effectuer le dosage de l'adrénaline dans les extraits surrénaux, a comparé les résultats obtenus à l'aide de sa méthode (voir tableau p. 8, 9 et 10) avec ceux obtenus à l'aide de la technique biologique de Cushny; il constate des différences notables et les explique par la présence de produits hypotenseurs dans les extraits surrénaux :

« Les surrénales, écrit-il, étant très riches en lécithines, nous avons immédiatement pensé à une hydrolyse possible de ce phosphatide qui libérerait de la choline, fournissant ainsi l'agent hypotenseur incriminé. »

En utilisant les méthodes biologiques, on risque donc d'obtenir un résultat inexact dû à la présence de substances pouvant jouer un rôle antagoniste vis-à-vis de l'adrénaline. Seule une technique chimique suffisamment sensible et spécifique peut donc satisfaire entièrement l'esprit.

Ce problème de la technique domine toute la question de la biochimie de l'adrénaline. Cette substance ne se trouve qu'en faible quantité dans les tissus et les humeurs; ses réactions chimiques ne sont pas spécifiques. Toutes les réactions colorées — et elles sont nombreuses (*) — utilisent les propriétés réductrices puissantes de l'adrénaline dues à l'existence de la fonction orthodiphénol. Or, il peut exister dans les tissus ou les humeurs, à côté de l'adrénaline, certaines substances réductrices, en particulier des corps possédant une fonction diphénol. Il importe de ne pas les doser. Nous verrons d'ailleurs comment dans des techniques récentes les auteurs ont tourné cette difficulté.

La plupart de ces techniques utilisent une réaction colorée aussi sensible et spécifique que possible. Le dosage se fait alors colorimétriquement, soit à l'aide d'un appareil simple tel que le colorimètre de Duboscq, soit à l'aide d'un appareil perfectionné tel que l'électrophotomètre de Meunier (M^lle Vinet [195 et 196]).

Le problème technique doit être envisagé différemment suivant que le dosage se pratique sur des tissus, notamment les capsules surrénales, ou sur des humeurs (sang). Au cours de cet exposé, nous envisagerons successivement le dosage dans les capsules surrénales, puis dans le sang.

(*) On en trouvera une longue liste dans l'article de Barker, Eastland et Evers [22]. Mentionnons tout particulièrement celle de Denigès [57], utilisée dans la méthode de Bailly.

I. — Dosage de l'adrénaline dans les capsules surrénales

Ces méthodes de dosage sont basées sur le principe suivant :

Dans un premier temps, on extrait l'hormone de la glande broyée ou non (macération) ; puis, dans un second temps, on cherche à obtenir la réaction colorée. Dans un troisième temps, enfin, on effectue la mesure colorimétrique.

Nous exposerons les principales techniques sous forme d'un tableau inspiré de celui de Mlle Vinet [196] qui, dans sa thèse, critique quelques-unes des méthodes énumérées (voir p. 8, 9 et 10).

Mlle Vinet fait une critique des principales méthodes indiquées dans le tableau; le lecteur pourra s'y rapporter. Elle constate que souvent l'extraction utilisée se montre insuffisante. Aussi a-t-elle été amenée, dans sa méthode, à effectuer une triple extraction à l'acide métaphosphorique.

Quant à la spécificité des réactions colorées employées, aucune n'est excellente. Mlle Vinet utilise celle de Bailly [17] en la modifiant et la rend ainsi suffisamment spécifique, dans les conditions expérimentales où elle se place, pour pouvoir doser l'adrénaline dans un mélange de dioxyphénylalanine et de dioxyphényléthylamine.

Enfin, parmi tous les procédés exposés, il convient de faire une mention spéciale à celui de Kamala Bhagvat [108, 109]. Il s'agit d'une méthode enzymatique utilisant l'oxydase extraite des graines de *Dolichos Lablab*. Nous n'avons aucune expérience de cette méthode, mais elle nous paraît intéressante dans son principe et semble être spécifique.

Il est intéressant de se demander si les chiffres trouvés à l'aide de ces méthodes sont concordants, et s'ils peuvent être comparés aux résultats obtenus à l'aide des méthodes biologiques.

Minoru Hatano [145], en 1936, a comparé les chiffres

DATE	AUTEURS	MÉTHODE D'EXTRACTION	RÉACTION UTILISÉE	MESURE COLORIMÉTRIQUE
1902	BATELLI [23]	Macération des surrénales dans l'eau. Addition de CH_3COOH au 1/5 (I goutte par cm^3).	L'addition de Cl_3Fe donne une coloration verte (*).	Addition de Cl_3Fe sur des dilutions de plus en plus fortes de l'extrait jusqu'à limite de sensibilité.
1905	ABELOUS, SOULIÉ et TOUJEAN [8]	Broyage des surrénales dans eau physiologique à 40-50° préalablement bouillie. Addition de quelques gouttes d'HCl au 1/10; filtration et épuisement à l'eau distillée bouillante.	Addition de 5 cm^3 d'iode N/10 pour 100 cm^3 d'extraction. Elimination de l'excès d'iode par l'hyposulfite. Coloration : rouge carmin.	Colorimètre.
1909	FRANKEL et ALLERS [84]	Même procédé.	Addition à chaud d'iodate de potassium N/100. Coloration rouge.	Colorimètre.
1909	ZRANGFROGNINI [200]	Acide acétique au 2/1.000 à la température de 70°. Décoloration par le sulfate d'ammonium.	Solution de permanganate de potassium additionné d'acide lactique.	Comparaison avec une solution étalon.
1913	SEIDELL [176]	Même méthode.	Bioxyde de manganèse.	Même procédé.

(*) La réaction au chlorure ferrique a permis à VULPIAN le premier de constater la présence d'une substance réductrice dans la médullosurrénale. Il attribua la coloration verte transitoire obtenue en traitant des coupes histologiques de la médullosurrénale par le chlorure ferrique à la présence de pyrocatéchol.

DATE	AUTEURS	MÉTHODE D'EXTRACTION	RÉACTION UTILISÉE	MESURE COLORIMÉTRIQUE
1913	FOLIN, CANNON et DENIS [82]	Extraction à l'ébullition.	Réactif à l'acide urique qui donne une coloration bleue intense.	Même procédé.
1924	BAILLY [17]	Macération en milieu sulfurique N/5.	Ajouter de l'acétate de sodium, puis III gouttes de Cl_2Hg à 5 p. 100. Coloration rouge.	
1931	PAGET [151]	SO_4H_2 N/5 (2 g. de surrénale).	Molybdate d'ammonium : donne une coloration brune.	Même procédé.
1931	BARKER, EASTLAND et EVERS [22]	Acide trichloracétique : pH 5,4.	Addition d'un volume égal de persulfate de potassium à 2 p. 100 (trente minutes à 22°).	Colorimètre.
1933 1934	WELLER [197]	Acide trichloracétique à 10 p. 100. Extractions répétées plusieurs fois.	Solution transformée par CH_3COONa. Ajouter quelques centimètres cubes d'iode N/100 et éliminer l'excès par l'hyposulfite. Coloration violette.	Colorimètre.
1933	EULER [73]	Modification de la méthode précédente.		Photomètre.
1935	WHITEHORN [198]	Voir WHITEHORN, dosage dans le sang.		

DATE	AUTEURS	RÉACTION UTILISÉE	MÉTHODE D'EXTRACTION	MESURE COLORIMÉTRIQUE
1936	DEVINE [61]	Broyage avec CO_3Na_2 à 3 p. 100.	Phosphotungstate ou molybdate.	Teintomètre.
1936	REESS [162]	HCl dilué dans l'eau distillée bouillie.	Réactif de FOLIN et TRUMBLE, 5 cm³ de soude à 5 p. 100 dans 100 cm³.	Colorimètre de LOVIBOND.
1937	D'SILVA [66]	Ultrafiltration, acidification à HCl préalable du filtrat.	Addition d'iode, coloration rose.	Colorimètre de DUBOSCQ.
1937	KAMALA, BHAGVAT [108 et 109]	Extraction avec HCl N/10, précipitation des protéines par l'acétate de sodium anhydre, chauffage. Filtration.	Méthode enzymatique : on traite 2 cm³ de la solution à doser avec 2 cm³ de solution tampon (pH 6,0), III gouttes d'H_2O_2 et 2 cm³ d'une solution d'enzyme extrait des graines de *Dolichos lablab*. Coloration rouge.	Colorimètre.
1938	SHAW [172]	Voir dosage dans le sang.		
1940	VINET [195]	Trois extractions à l'acide métaphosphorique.	On ajoute un réactif à l'acétate de sodium, puis un réactif mercurique.	Electrophotomètre de MEUNIER en lumière bleue et en lumière verte.

obtenus par différentes techniques chimiques, lors du dosage de l'adrénaline dans la médullosurrénale. Il remarque tout d'abord que si l'on attribue le chiffre 1 à la méthode au persulfate, il faut donner le chiffre 1,02 pour celle au permanganate, 1,07 pour celle à l'iode, 1,07 pour celle de Suto, 1,14 pour celle de Folin.

Quant aux méthodes biologiques courantes, il trouve qu'à celle du « *test paradoxal de la pupille chez le Chat* » doit correspondre le chiffre 1,24; le chiffre 1,57 correspondra à la méthode basée sur l'élévation de la tension artérielle; pour la technique à l'intestin de Lapin, nous aurons le chiffre 1,84.

Il existe donc des différences notables dans les résultats des dosages; les dosages biologiques donnent tous des chiffres plus élevés que les dosages chimiques. Ces derniers n'étant pas toujours très spécifiques de l'adrénaline, on pouvait s'attendre à trouver, quand on les emploie, des résultats plus élevés que ceux obtenus avec les tests biologiques (*). C'est le contraire que l'on observe. Nous aurons l'occasion, dans les lignes qui vont suivre, de montrer la complexité du problème, due probablement à l'existence d'une adrénaline *libre* et d'une adrénaline *masquée* dont les propriétés pharmacodynamiques et chimiques ne sont pas nécessairement parallèles.

II. — Dosage de l'adrénaline dans le sang et les humeurs

Le taux de l'adrénaline dans le sang est extrêmement faible par rapport à celui de la médullosurrénale. Il est donc nécessaire de faire appel à des réactions d'une très grande sensibilité. Cette dilution considérable de l'hormone exige aussi pour son dosage une spécificité très étroite de

(*) A côté de l'adrénaline, il existe en effet un grand nombre d'autres substances réagissant comme elle sur les réactifs utilisés,

la réaction utilisée. On peut considérer que cette double exigence a trouvé à l'heure actuelle des solutions satisfaisantes, à condition toutefois de ne pas accorder une trop grande importance aux chiffres, et de ne pas chercher à en tirer des valeurs absolues, mais seulement des valeurs relatives. C'est dans ces conditions que nous nous sommes toujours maintenu pour nos recherches expérimentales.

Dès 1930, VIALE [190] propose une technique permettant l'identification de l'adrénaline dans le sang et son dosage. Cette technique a été discutée en 1932 par BACQ [9] qui a proposé quelques modifications. En voici le principe (VIALE [191, 192]) :

La méthode repose sur l'effet catalytique de l'acide sulfanilique et du chlorure mercurique, sur la réaction entre l'acide iodique et l'adrénaline (*). Par cette méthode, l'adrénalinémie chez le Chien est comprise entre 2 mg. et 2,5 mg. par litre de sang (VIALE et CROCETTA [193]).

En 1935, DOMENICI [64] utilise cette technique pour la recherche de l'adrénaline dans les urines et il en augmente la spécificité grâce à une adsorption préalable de l'hormone par le charbon.

En 1936, KONSCHEGG et MONAUNI [117] utilisent la même méthode en modifiant les conditions d'extraction de l'hormone et trouvent que chez l'Homme normal la teneur dans le sang est de 0,5 mg. par litre. L'adrénalinémie serait constante chez les sujets en bonne santé et augmenterait parfois chez les hypertendus.

Ces méthodes basées sur la réaction de VIALE ont reçu de nombreuses critiques :

En 1934, HESS [103] démontre le manque de spécificité de la réaction colorée et prétend qu'elle ne peut pas être utilisée pour le dosage dans le sang et surtout dans les

(*) Notons que la cystine donne exactement la même réaction; mais heureusement l'adrénaline ne réagit plus si le milieu est chauffé en présence de formol, alors que la cystine n'est pas affectée par ce traitement. Dans ces conditions, il est possible de déterminer la teneur en adrénaline seule.

urines qui risquent de contenir des phénols. C'est précisément pour éliminer ces derniers que Domenici [64] a proposé d'effectuer une adsorption préalable sur le charbon.

Vialli et Erspamer [194] (1936) insistent sur les modifications importantes qu'apporte l'addition de formol à la réaction. En même temps, Loebl [134] confirme encore la non spécificité de cette réaction qui est positive notamment avec plusieurs dérivés pyrocatéchiques.

En somme, cette méthode doit tomber en désuétude car les résultats qu'elle fournit sont fort sujets à caution. Cependant, nous avons cru utile d'insister sur elle, car elle a été utilisée par plusieurs auteurs pour des expériences physiologiques.

En 1935, Shidzno Kobayashi [177] propose une nouvelle méthode basée sur une réaction toute différente : la coloration violette obtenue entre l'adrénaline et l'acide phosphotungstique mais, à notre connaissance, cette méthode n'a pas été appliquée.

Le phénomène de l'adsorption de l'adrénaline sur des substances poreuses effectuée par Domenici dans sa méthode avait déjà avant lui attiré l'attention des chercheurs. Ainsi, dès 1931, Saunders, Lackner et Schochet [171] avaient montré les avantages de cette opération; une adsorption convenable ne s'effectue que dans des conditions souvent très étroites, des variations très faibles de pH en particulier peuvent l'empêcher de se produire. Bien conduite, elle permet de séparer électivement d'un milieu complexe la substance recherchée.

L'adrénaline peut être adsorbée sur un grand nombre de corps et Whitehorn [198], en 1923, avait montré qu'elle pouvait être séparée par la permutit de nombreuses autres substances basiques.

En 1935, le même auteur met au point une nouvelle méthode de dosage utilisant la chromatographie par la silice pour la séparation de l'adrénaline des autres substances réductrices du sang. Il fait suivre cette opération de

la réduction d'un réactif arséno-molybdique par l'hormone éluée. On obtient ainsi une coloration bleue utilisée pour le dosage colorimétrique.

Cette réaction colorée n'est pas spécifique de l'adrénaline, mais, grâce à l'examen de tubes témoins et à la chromatographie préalable, on est certain de doser l'hormone dans les conditions expérimentales proposées.

Au cours de nos recherches personnelles, nous avons essayé cette méthode, mais nous avons trouvé de très grosses difficultés à nous procurer un échantillon de silice convenable; de plus, les opérations sont très longues, difficiles et les résultats sont assez imprécis. GIORDANO et ZEGLIO [90 et 91] l'ont employée pour leurs recherches. Nous l'avons abandonnée au profit de celle de SHAW [172]. Cette dernière est une modification de la technique de WHITEHORN la rendant plus simple, plus sensible et plus précise.

Technique de SHAW

Nous allons étudier en détail cette technique qui sert de base à nos recherches personnelles. Elle comporte quatre temps essentiels :

1° Une défécation du sang par l'acide trichloracétique à 10 p. 100 (*). Dans ces conditions, les protides précipitent et c'est sur le filtrat que le dosage est effectué. Le choix du déféquant est certainement capital. Nous y reviendrons dans la deuxième partie de ce travail.

2° Une extraction de l'hormone par adsorption sur de l'alumine. Cette extraction se fait exactement à pH 8,5. Avant cette opération, on pratique une extraction de substances pouvant gêner le dosage, par adsorption sur l'alumine, mais à pH 4,0.

(*) Cette opération est extrêmement importante. Nous verrons, au cours de notre étude expérimentale, l'importance qu'il y a à effectuer le dosage le plus tôt possible après la prise de sang. WHITEHORN [198] (p. 638) et SHAW [172] (p. 20) notent déjà ce fait.

3° L'adrénaline est libérée et remise en solution. Sur une portion aliquote, on pratique la réaction colorée à l'acide arsénomolybdique en milieu sulfurique.

4° Sur une autre portion aliquote, on pratique la même réaction colorée après un traitement par la soude. Dans ces conditions, un accroissement considérable de la coloration est obtenu. Ce test, que SHAW appelle *specific test*, n'est obtenu qu'avec l'adrénaline. Il est négatif avec le corbasil, la dopa, l'épinine, la nor-adrénaline, l'adrénalone, le catéchol, le p-sympathol, la tyramine, l'éphédrine, substances cependant chimiquement très proches de l'adrénaline.

Voici le protocole expérimental de la méthode :

RÉACTIFS :

1° *Acide arsénomolybdique.*

60 g. de molybdate de sodium cristallisé et 10 g. d'arséniate de sodium sont dissous dans environ 250 cm^3 d'eau et la solution est filtrée. Le filtre est lavé. Au filtrat et aux eaux de lavage réunis, on ajoute 5 cm^3 d'eau de brome. On complète à 500 cm^3 avec de l'eau distillée. Au moment de l'usage, 100 cm^3 de cette solution sont mélangés avec 8 cm^3 de SO_4H_2 concentré.

2° *Acide sulfurique au demi.*

Mélange à volumes égaux de SO_4H_2 concentré et d'eau.

3° *Sulfite et acide sulfureux.*

10 g. de SO_3Na_2, 7 H_2O sont dissous dans 50 cm^3 d'eau (il faut refaire la solution tous les deux jours). Au moment de l'usage, on ajoute 14 cm^3 de SO_4H_2 au demi à 2 cm^3 de la solution. La préparation ne se conserve qu'une demi-heure.

4° *Solution de soude à 4 p. 100.*

5° *Acide sulfurique approximativement normal.*

6° *Phénolphtaléine.*

Dissoudre 0,1 g. de phénolphtaléine cristallisée dans 100 cm³ de soude N/100. Ne pas ajouter d'alcool. La solution peut être conservée trois jours.

7° *Alumine.*

Dissoudre 25 g. d'alun de potassium pur, à l'ébullition, dans environ 200 cm³ d'eau. Refroidir à 20°. Ajouter lentement en agitant 5 g. de soude dissous dans 20 cm³ d'eau. Le précipité est recueilli sur filtre, lavé plusieurs fois et remis en suspension dans environ 100 cm³ d'eau, quantité nécessaire pour que la suspension puisse être pipetée facilement.

Chaque échantillon d'alumine ainsi préparé doit être totalement soluble dans de la soude à 4 p. 100 et doit être essayé au point de vue de son pouvoir d'adsorption et de libération de l'adrénaline.

8° *Solution standard d'adrénaline.*

On prépare une solution au 1/10.000 dans de l'acide sulfurique N/100. Elle peut être conservée plusieurs jours. On la dilue à 1/10.000.000 avec l'acide N/100. La solution standard peut être conservée plusieurs heures. L'addition de traces de glycocolle augmente sa stabilité.

TECHNIQUE :

La solution à essayer doit contenir entre 0,1 et 0,5 γ d'adrénaline; cependant, on peut arriver à en déceler 0,04 γ. Elle doit être neutre ou faiblement acide.

Aussitôt la prise, le sang est versé dans un volume égal d'acide trichloracétique à 10 p. 100.

Lorsqu'on opère sur un tissu, on le jette dans l'acide trichloracétique (au moins 1 cm³ par g. de tissu) et on le réduit alors en pulpe.

Après trente minutes, le mélange est filtré et le résidu est bien lavé à l'aide de l'acide trichloracétique. Le filtrat ou une partie aliquote est placé dans un tube à centrifuger, on ajoute II gouttes de réactif à la phénolphtaléine et on neutralise alors soigneusement avec la soude à 4 p. 100. On ajoute I goutte de SO_4H_2 N (pH 4,0) et 2 cm³ de la suspension d'alumine. On agite vigoureusement et on centrifuge (3.000 tours par minute) pendant deux minutes. Le liquide surnageant est versé dans un autre tube, on y ajoute 1 cm³ d'alumine et I goutte de phénolphtaléine. On ajoute de la soude caustique goutte à goutte jusqu'au virage au rose pâle (pH 8,5). On secoue et on centrifuge comme précédemment. On élimine le liquide. On ajoute 3 cm³ d'eau neutralisée par la soude en présence de phénolphtaléine, pour laver le précipité. On centrifuge et on rejette le liquide. On ajoute 2 cm³ d'eau et 0,35 cm³ de soude à 4 p. 100 sur l'alumine qui doit se dissoudre entièrement.

Cette solution est conservée deux minutes, on ajoute alors 2 cm³ du réactif sulfureux et le mélange est versé dans un tube contenant 0,7 cm³ de réactif arsénomolybdique placé au bain-marie depuis cinq minutes, le mélange est remis au bain-marie pendant exactement cinq minutes, puis il est plongé dans l'eau froide. Le volume est complété à 5,5 cm³ et la lecture faite au colorimètre quinze à vingt minutes plus tard. La coloration ne doit pas varier pendant au moins une heure, elle s'accroît ensuite lentement.

Un témoin est préparé en prenant le même volume de suspension d'alumine, en y ajoutant II gouttes de phtaléine du phénol et en neutralisant à l'aide de la soude à 4 p. 100 et en centrifugeant. Le liquide est éliminé, on ajoute 2 cm³ d'eau, 0,35 cm³ de soude à 4 p. 100, puis le réactif sulfureux, etc., comme précédemment.

On prépare une solution standard bleue en faisant subir à 2 cm³ de la solution d'adrénaline la deuxième adsorption sur l'alumine (pH 8,5), puis la suite des opérations.

La plus petite valeur absolue d'adrénaline qui peut être

dosée est d'environ 0,04 γ et la plus basse concentration de 1 à 5 $\times$ 10^{-8}.

Test spécifique

La solution à essayer est divisée en deux parts. Une partie est traitée comme précédemment; l'autre aussi, mais au lieu d'ajouter les 0,35 cm^3 de soude à 4 p. 100 pour dissoudre l'alumine après la seconde adsorption, on ajoute 0,35 cm^3 d'eau contenant I goutte de SO_4H_2. Quand il y a au moins 0,04 γ d'adrénaline, le rapport de l'intensité des deux colorations est de 3,4 à 2.

La sensibilité de cette méthode est suffisante pour le dosage dans le sang, sa spécificité nous semble excellente : les deux adsorptions successives, le test spécifique de Shaw, l'utilisation du réactif arsénomolybdique assurent que le dosage de l'hormone est effectué et que des substances extrêmement voisines ne peuvent pas intervenir.

Cette méthode est plus simple que celle de Whitehorn. Cependant, les manipulations sont quand même très longues et demandent à être faites avec beaucoup de précision (le nombre de pipetages est considérable) ; elles doivent être exécutées dans le minimum de temps. Il est nécessaire d'avoir pratiqué un nombre très élevé de dosages pour obtenir des résultats constants.

Depuis 1938, quelques autres méthodes de dosage de l'adrénaline dans le sang ont été publiées.

En 1940, Hueber [107] publie une méthode simple basée sur la fluorescence de l'hormone en milieu alcalin.

En 1941, Bloor et Bullen [37] indiquent un nouveau procédé permettant de doser 0,02 γ à 5 p. 100 près.

En 1943, Lehmann et Michaelis [128 et 129] utilisent aussi une réaction de fluorescence suffisamment sensible pour étudier les fluctuations du taux de l'adrénaline sanguine.

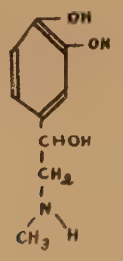
Les difficultés tenant aux événements actuels nous ont malheureusement empêché de nous procurer en détail les travaux de ces auteurs et de les étudier. Nous avons concentré toute notre attention sur la technique de SHAW que nous avons utilisée dans notre travail et qui semble donner actuellement les meilleures garanties.

CHAPITRE II

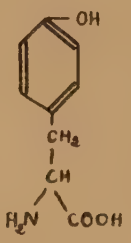
L'origine biochimique de l'adrénaline

Il y a presque un demi-siècle que l'adrénaline était isolée pour la première fois à l'état pur (Takamine, 1901) et cependant le problème de l'origine biochimique de l'adrénaline est encore aujourd'hui très obscur. On n'a guère donné à ce sujet que des hypothèses, les faits expérimentaux sont très peu nombreux; nous les examinerons rapidement.

L'adrénaline naturelle est l'isomère optique gauche du méthylaminoéthanoldioxybenzène 1-2. Sa formule développée est la suivante :



Adrénaline.



Tyrosine.

Sa parenté avec certains acides aminés : tyrosine et phénylalanine, a amené à considérer ces substances comme de possibles précurseurs biologiques. Les expériences de Halle [95] tendent à faire considérer la tyrosine comme la

substance mère de l'adrénaline, car si l'on fait digérer de la tyrosine par une bouillie de surrénales à 37°, on constate que, sous l'influence de l'ammoniaque (*), il précipite dans l'extrait désalbuminé une quantité de substance plus grande que dans les extraits de surrénales non additionnés de tyrosine.

Ewins et Laidlaw [75] n'admettent pas ces conclusions; à l'aide d'un procédé de titrage physiologique (mesure de la tension artérielle), ils ne trouvent aucune augmentation de l'adrénaline après adjonction de tyrosine, de dioxyphényléthylamine ou de dioxyphénylméthylamine à la bouillie de surrénales; mais ils ne manquent pas de faire remarquer qu'il n'en est peut-être pas de même *in vivo*.

Nikolajeff [150] obtient aussi des résultats négatifs dans des essais de perfusion de la glande surrénale par de la tyrosine.

En 1912, Funk [85] traite la bouillie de surrénales avec la 3-4 dihydroxyphénylalanine (dopa), Trendelenburg [184] opère avec la dihydroxyphényléthylméthylamine; tous deux obtiennent encore des résultats négatifs. Comme le fait remarquer M^lle Vinet [196], il n'est pas impossible cependant que des aminoacides pyrocathéchiques du type de la dopa se forment dans l'organisme animal et y constituent la substance-mère de l'adrénaline :

« Un fait qui plaide en faveur de cette hypothèse, écrit-elle, réside dans la pigmentation de la peau au cours de la maladie d'Addison qui est due le plus souvent à la tuberculose des surrénales. D'après Bloch et Lœffler, cette coloration foncée de la peau serait expliquée par le fait que le terme de passage précédant l'adrénaline ne peut plus être transformé en cette hormone par suite de la dégénérescence pathologique. Il s'accumule alors au niveau des cellules épithéliales où la dopa l'oxyde en produisant un pigment mélanique caractéristique. » (p. 25, 26.)

(*) L'ammoniaque sert à précipiter l'adrénaline (mais aussi d'autres substances) de ses solutions alcooliques acides.

En 1933, Heard et Raper [99] montrent que la dopa et la N-méthyldopa résistent à l'oxydation lors de la perfusion d'une capsule surrénale vivante.

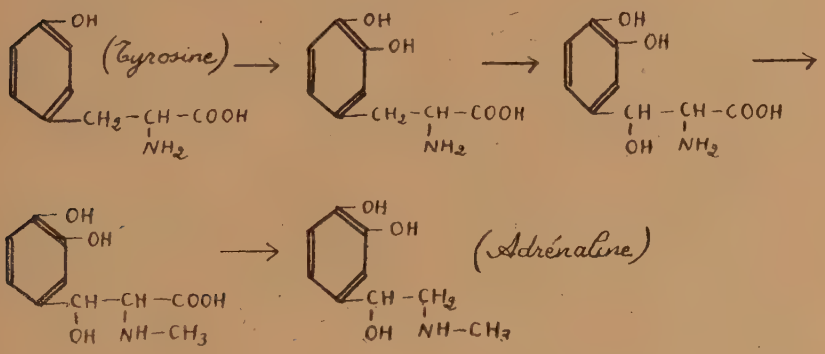
En 1935, Schuler et Wiedermann [174]; Schuler, Bernhardt et Reindel [173] pensent que l'adrénaline dérive directement de la tyramine. La tyrosine serait donc d'abord décarboxylée par le rein et la transformation finale en adrénaline aurait lieu ensuite dans les capsules surrénales. Dans les conditions de leurs expériences, ils n'obtiennent pas d'augmentation du taux de l'adrénaline en ajoutant au tissu broyé de surrénales de la phénylalanine, de la tyrosine, de l'hordénine et de la phényloxyéthylamine. La phényléthylamine, par contre, donne une augmentation du taux de l'adrénaline.

En 1940, Devine [62] a effectué des recherches qui ont éclairé d'un jour nouveau ce problème de l'élaboration de l'adrénaline. Il constate que l'adrénaline peut se former à partir de la phényléthylamine (40 p. 100). D'autre part, la tyramine et la phénylalanine ne donnent qu'une légère augmentation du taux de l'hormone. Par contre, la tyrosine, la méthyltyrosine, l'hordénine, la dopa et la méthyldopa ne semblent subir aucune transformation. Il ajoute que les surrénales elles-mêmes contiennent des dérivés catéchiques non encore identifiés qu'il groupe sous le nom de « *catéchol X* ». La présence de ces derniers expliquerait peut-être les résultats si différents obtenus par ces auteurs. Voici comment s'exprime M^lle^ Vinet [196] à ce sujet :

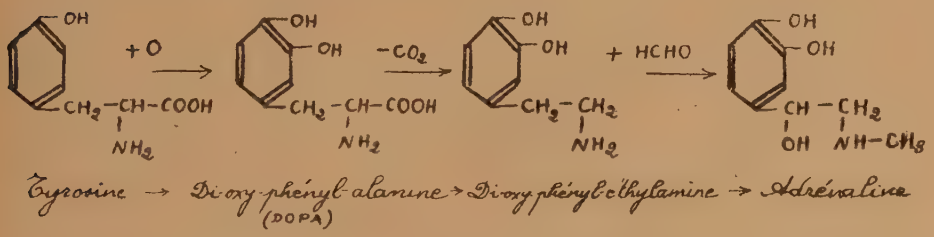
« De toutes façons, il semble que les méthodes colorimétriques utilisées jusqu'à ce jour ne présentent pas assez de spécificité et nous pensons d'ailleurs que c'est la raison pour laquelle des corps tels que la dioxyphényléthylamine n'ont jamais été étudiés. Il n'est pas impossible que cette substance fasse partie de ce que Devine appelle *catéchol X*. »

A la lumière de tous ces travaux, on admet généralement que la synthèse de l'adrénaline se fait bien dans la glande

à partir de quelque précurseur et, malgré les résultats négatifs, rien ne prouve qu'*in situ* les substances essayées par les expérimentateurs précédents ne soient pas utilisées; aussi considère-t-on l'adrénaline comme provenant de la tyrosine en passant par l'intermédiaire des dérivés mentionnés dans les réactions suivantes :



M^lle^ Vinet [196] a pensé à une autre filiation possible de la tyrosine à l'adrénaline par analogie avec le schéma de Raoul sur la formation de l'hordénine à partir de la tyrosine dans l'orge germé.



La première de ces réactions, transformation de la tyrosine en dioxyphénylalanine, peut se concevoir biologiquement; elle correspond à une oxydation du noyau de la tyrosine. M^lle^ Vinet [196] rappelle que l'on connaît au moins deux cas d'oxydation de ce type :

« Dans l'alcaptonurie, par exemple, la tyrosine après désa-

mination subit une oxydation en para par rapport au groupement phénol... mais l'oxydation de la tyrosine peut se faire par une autre voie et en position ortho, passer le stade 3-4 dioxyphénylalanine qui s'élimine quelquefois telle quelle dans l'urine (tyrosinosis). » (p. 26, 27.)

La seconde réaction est la décarboxylation de la dopa. La décarboxylation est une réaction courante très répandue dans les processus biologiques. M^lle^ Vinet l'a réalisée à l'aide du *Bacterium coli,* mais aussi en utilisant le rein de Cobaye *in vitro.*

Enfin, la dernière réaction, passage de la dioxyphényléthylamine à l'adrénaline, a pu être obtenue par l'action du tissu broyé de la glande surrénale de Cheval sur la dioxyphényléthylamine obtenue précédemment. La corticale n'intervient en rien dans ce phénomène dans les conditions expérimentales; il n'en est pas de même de la médullaire, avec laquelle M^lle^ Vinet [196] a mis en évidence une augmentation très nette de la quantité d'adrénaline dans tous les échantillons où avait été ajoutée la dioxyphényléthylamine (45 p. 100). L'auteur n'a jamais obtenu d'augmentation d'adrénaline ni avec la tyramine, ni avec la dioxyphénylalanine.

Il semble donc bien que l'adrénaline se forme à partir de la tyrosine, sans doute en passant par le stade dopa. Il semble aussi que les diverses réactions intermédiaires ne se fassent pas toutes dans les surrénales et que le rein puisse peut-être intervenir.

CHAPITRE III

Etat de l'adrénaline dans les capsules surrénales

La fonction endocrinienne des glandes surrénales des Vertébrés est à l'heure actuelle un fait établi. Tous les physiologistes admettent que ces organes sécrétent au moins deux hormones, une hormone d'origine médullaire qui serait l'*adrénaline* et une hormone d'origine corticale du type de la *corticostérone*.

Les auteurs qui se sont occupés de la localisation de ces fonctions endocriniennes dans la glande admettent aujourd'hui deux ordres de conclusions :

— La désoxycorticostérone est sécrétée par le cortex de la glande et par elle uniquement.

— Il est possible de mettre constamment en évidence de l'adrénaline dans la médullaire et cette adrénaline est déversée dans le sang.

L'examen de la glande surrénale des Vertébrés supérieurs, et des Mammifères en particulier, montre qu'elle est constituée de deux tissus qui se pénètrent intimement au point de rendre la dissection impossible ou tout au moins fort aléatoire. Ces tissus d'origine embryologique différente, histologiquement très reconnaissables l'un de l'autre, constitueraient en somme deux glandes fonctionnellement étrangères l'une à l'autre. Chez les Sélaciens, il existe une séparation complète de ces deux glandes; l'une,

l'*interrénale*, correspondant à la corticale, se trouve dans le plan médian du corps entre les deux reins; l'autre, la glande *suprarénale*, correspondant à la médullaire, se place à gauche et en arrière des reins. Il semble donc logique d'admettre que les surrénales des Mammifères forment deux glandes intimement unies anatomiquement mais possédant chacune une fonction particulière et indépendante. Le cortex sécréterait la désoxycorticostérone (et un certain nombre d'autres substances de constitution voisine) et la médullaire sécréterait l'adrénaline.

Ce schéma classique, satisfaisant par sa simplicité, est certainement une bonne approximation et permet l'interprétation de la quasi-totalité des faits touchant à la physiologie des glandes surrénales. Le problème se complique cependant si l'on tient compte de quelques observations troublantes : si l'adrénaline peut toujours être mise en évidence dans la médullosurrénale, quelques auteurs prétendent avoir pu la déceler, et en quantités non négligeables, dans le cortex surrénal. Abelous et ses collaborateurs [3, 4, 5, 6, 7 et 8] et Donini [65] admettent que la corticale peut sécréter de l'adrénaline. Devine [62] n'accepte pas cette opinion, mais il croit que le cortex joue probablement un rôle dans l'élaboration de l'hormone. Hartmann (F. A.) et Hartmann (W. E.) [97] ont envisagé aussi le rôle adrénalinogène du cortex.

Les critiques de ces conceptions n'ont pas manqué. Ainsi Stewart [178] s'élève contre ces interprétations. Selon Ciaccio, l'adrénaline trouvée dans le cortex proviendrait de cellules médullaires éparses, ou bien elle y serait chassée par la contraction des veines centrolobulaires. Vidalli et Leonsini ont pensé qu'il pouvait s'agir simplement d'une diffusion et ils ont constaté que la réaction de Vulpian s'étend progressivement à la corticale après la mort. Ces possibilités semblent logiques étant données les relations anatomiques intimes du tissu cortical et du tissu médullaire chez les Mammifères. On sait, en effet, que, chez eux,

la corticale entoure la médullaire, qu'elle n'en est souvent pas séparée du tout et que ses vaisseaux sont en continuité avec ceux de la médullaire.

Giroud, Martinet et Pacoret [93 bis] expliquent aussi la présence de petites quantités d'adrénaline dans le cortex par des phénomènes de diffusion secondaire ou accidentelle. Ils ont pu montrer [92] que les régénérats constitués de tissu cortical pur (chez les Rats après surrénalectomie double) ne donnent aucune réaction de l'adrénaline mais révèlent la présence d'importantes quantités d'hormone corticale.

Paget [153] ne trouve que des traces d'adrénaline dans le cortex et Capri [45] n'en trouve pas du tout.

Il semble donc que nous puissions conclure que la corticale n'intervient en rien dans la sécrétion de l'adrénaline; seules des fautes de technique, des artéfacts peuvent en faire apparaître dans le cortex. Cependant, le résultat de nos recherches personnelles sur l'adrénalinémie jette un jour nouveau sur les résultats disparates des expériences et des observations précédentes. Ceux-ci peuvent être rendus compatibles dans une conception plus large et plus proche de la réalité. C'est pourquoi nous allons aborder sous ce nouvel angle l'étude détaillée des travaux ayant trait à la question de la localisation de la fonction endocrinienne adrénalinique, qui est intimement liée à celle de l'état physico-chimique sous lequel se trouve l'hormone dans la glande.

I. — Etat physico-chimique de l'adrénaline dans la médullosurrénale

L'hypothèse la plus simple à ce sujet consiste à admettre que l'adrénaline une fois fabriquée se trouve à l'état de dissolution dans les liquides de la glande. Cette adrénaline en solution doit pouvoir être facilement extraite par lixivia-

tion ou par macération. On appelle *adrénaline libre* celle qui se trouve sous cet état.

Mais au lieu de rester libre, l'adrénaline pourrait aussi se combiner à d'autres substances au fur et à mesure de sa formation en formant une combinaison plus ou moins stable qui pourrait se décomposer et libérer l'hormone. On pourrait alors parler d'*adrénaline liée*, d'*adrénaline masquée* ou d'*adrénaline virtuelle*. C'est Leulier et Mouriquand [146] qui introduisirent de façon explicite cette notion déjà entrevue par les histologistes. Au cours de recherches sur l'avitaminose C du Cobaye, ces auteurs montrèrent en effet que des surrénales de Cobaye, prélevées immédiatement après la mort, ne contenaient qu'une quantité très faible d'adrénaline, mais que cette quantité était très augmentée, doublée, parfois même triplée par un séjour de vingt-quatre heures dans le vide sulfurique. Ces auteurs appelaient *adrénaline libre* celle que l'on pouvait mettre en évidence par l'examen extemporané, et *adrénaline virtuelle* celle qui apparaissait après un séjour de vingt-quatre heures dans le vide sulfurique. Cette adrénaline virtuelle ainsi décelée dans les surrénales de Cobaye fut ensuite caractérisée dans les surrénales d'autres Mammifères : Homme, Chien, Chat, Mouton, Chèvre, Porc, Veau, Bœuf, Cheval (Leulier et Gojon [130]; Paget et Lohéac [154]).

Reprenant cette étude, Paget et ses élèves [153, 154] admettent aussi l'existence de l'adrénaline virtuelle. Après vérification chimique et physiologique, ils précisent les conditions optima de sa libération et montrent que la zone adrénalinogène est la médullosurrénale. Ces résultats sont vérifiés en 1930 par Leulier et Revol [131], puis confirmés par les recherches de Capri (1932) [45].

En 1936, Utevskii [187], reprenant le problème, distingue l'*adrénaline libre*, qui peut être facilement extraite des tissus par lixiviation, de l'*adrénaline liée;* celle-ci donne encore des réactions colorées mais n'est extraite que

difficilement. Enfin, il existerait une troisième catégorie : l'*adrénaline virtuelle*, fixée de manière stable et ne donnant pas les réactions colorées.

En 1937, Mouriquand et Leulier [149] font remarquer que la conception de l'adrénaline virtuelle ou masquée permet d'interpréter le fait que les injections d'extraits de glande surrénale ne possèdent pas d'effet vasoconstricteur alors qu'à priori, il semble logique d'admettre qu'il y a là une grande quantité d'adrénaline entreposée.

Cependant, quelques expérimentateurs n'admettent pas cette existence de l'adrénaline virtuelle dans la médullosurrénale. C'est ainsi que M^lle^ Vinet [196], qui rapporte 14 dosages effectués sur la médullosurrénale de Cheval, avant et après autolyse de vingt-quatre heures, soit à la glacière, soit dans un dessiccateur à température ordinaire (16° à 18°), soit à l'étuve (30°), obtient 8 fois une augmentation (moyenne 29,6 p. 100), et 6 fois une diminution (moyenne 10 p. 100) de la teneur en adrénaline; ces expériences comparatives sont effectuées non pas sur une même glande, mais sur les deux glandes, droite et gauche, d'un même sujet. Mais en opérant sur des portions d'une même glande, ou d'une même bouillie glandulaire, l'auteur ne constate en aucun cas une augmentation. Elle pense donc que les expériences de tous les auteurs qui se sont contentés de comparer les teneurs en adrénaline des deux capsules surrénales d'un même animal ne sont pas probantes : les teneurs en adrénaline des deux capsules d'un même sujet sont trop différentes (*).

Cette critique ne peut cependant pas s'appliquer aux expériences de Paget [153] qui opère non pas comparativement sur les deux glandes droite et gauche d'un même

---

(*) Hermann et Laflaonière [102] ont montré qu'il n'existe aucun rapport fixe entre le développement des portions médullaires droite et gauche des capsules surrénales chez le Chien; on observe au contraire des écarts très étendus de leur poids qui diffèrent suivant les sujets de 12 à 76 p. 100.

animal, mais sur des portions du même organe. Voici ses propres termes :

« Deux portions de surrénale homogènes A et A' étaient toujours préparées. L'une d'elles était immédiatement traitée en vue de l'adrénaline libre, l'autre parfois *stabilisée*, le plus souvent *ébouillantée* et mise au vide sulfurique pendant vingt-quatre heures. » (p. 691.)

Or, PAGET [153] constate que sur 32 essais, 9 résultats sont négatifs, 5 sont difficiles à interpréter du fait d'une dissociation très nette entre les résultats des essais chimiques et des essais biologiques, 18 montrent une augmentation du taux de l'adrénaline.

L'auteur fait d'ailleurs remarquer que les résultats ne sont en somme que la résultante de deux phénomènes opposés : celui qui tend à faire apparaître l'adrénaline libre à partir de l'adrénaline virtuelle, et une destruction par oxydation de l'adrénaline.

PAGET ne précise pas si ses dosages ont été effectués sur les glandes prélevées *immédiatement* après le sacrifice de l'animal. La plupart des auteurs dans leurs mémoires ne précisent d'ailleurs pas ce détail, essentiel cependant. On peut se poser la question suivante : combien de temps s'est-il écoulé entre la mort de l'animal et l'adjonction du réactif déféquant lors du dosage ? Bien des discordances entre les résultats d'expérimentateurs différents pourraient ainsi s'expliquer, car le phénomène de destruction de l'hormone peut arriver sans doute à masquer complètement le processus de libération. M^lle^ VINET, non plus, ne précise pas quel temps s'écoule entre le dosage et le sacrifice des Chevaux qui a lieu aux abattoirs hippophagiques de Vaugirard. Elle dit seulement que le dosage a été effectué « le plus tôt possible » (p. 687).

Nous signalerons encore que MAZOCCO et MOLINELLI [144] ont nié la formation d'adrénaline *post mortem* (1928). Enfin, M^lle^ LANXADE [125] et BOUVET (1938) [41] n'acceptent pas la notion d'adrénaline virtuelle.

Que faut-il conclure de ces travaux contradictoires ? Il nous semble que les résultats négatifs des auteurs qui nient l'existence de l'adrénaline virtuelle ne sont pas suffisamment probants. Rien n'indique que les observateurs se soient placés réellement dans les mêmes conditions; de plus, chacun d'eux a utilisé une technique différente pour le dosage et surtout des procédés de défécation différents. Les uns utilisent simplement l'acide sulfurique, d'autres l'acide trichloracétique, d'autres l'acide métaphosphorique. Rien ne permet de penser, à priori, que ces déféquants agissent de la même façon et peuvent se substituer l'un à l'autre. Aucune étude systématique n'a été entreprise à ce sujet. Un déféquant convenable doit répondre à toute une série de conditions; il faut en effet qu'il permette d'extraire la totalité de l'*adrénaline libre* présente dans le tissu. Il ne doit pas décomposer la combinaison qui masque l'adrénaline aux réactifs chimiques pour le cas de l'*adrénaline virtuelle;* mais il doit empêcher la décomposition de ce complexe, décomposition qui semble avoir lieu spontanément *post mortem* dans le vide sulfurique. Enfin, il doit être capable d'inhiber les phénomènes d'oxydation et de destruction de l'adrénaline libre.

En somme, il semble que nous sommes en droit d'admettre l'existence d'une adrénaline non combinée et d'une adrénaline combinée dans la médullosurrénale, cette dernière variété servant en quelque sorte d'entrepôt à l'hormone. Il n'est pas impossible que la troisième variété à laquelle Utevskii [187] fait allusion soit peut-être constituée par les précurseurs chimiques de l'adrénaline au cours de son élaboration, analogue au *catéchol X* dont parle Devine [62].

II. — Le cortex contiendrait-il de l' « adrénaline masquée » ?

Dès 1931, Abelous [2, 3 et 4] publie une série de recherches montrant l'existence dans le cortex surrénal de quantités importantes d'adrénaline. Celles-ci ne se trouveraient pas sous une forme libre, immédiatement décelable par les réactifs chimiques, mais sous une forme combinée, cachée, *masquée*. Il est possible dans certaines conditions de rompre cette liaison et de mettre alors en évidence l'adrénaline sous sa forme habituelle.

Ces travaux sont d'une telle importance au point de vue théorique que nous ne croyons pas superflu d'en faire une étude détaillée (*). Nous ne pouvons mieux faire que de reproduire le propre texte des auteurs (Abelous et Argaud) [4] :

« La pulpe du cortex surrénal, mise en suspension dans une solution de carbonate de soude à 3 p. 100 et agitée au contact de l'air à la température du laboratoire (24 à 26°) pendant cinq heures, contenait encore au bout de ce temps une quantité notable d'adrénaline supérieure à la quantité initiale, alors que, dans les mêmes conditions, une suspension de pulpe médullaire n'en contenait plus du tout.

« Il se forme donc de l'adrénaline dans la pulpe corticale par oxydation en milieu alcalin, tandis que, dans les mêmes conditions, l'adrénaline de la pulpe médullaire est totalement détruite. Or, il suffit d'ajouter une petite quantité de pulpe médullaire à de la pulpe corticale pour que toute l'adrénaline disparaisse par oxydation... (p. 338).

« La conclusion s'impose : il s'est formé dans la pulpe du cortex surrénal, au cours de l'agitation de l'air, plus d'adré-

(*) Les techniques de dosage utilisées par eux sont celles de Comessati au bichlorure de mercure et celle de Zanfrognini [200] (oxyde de manganèse). Les résultats sont contrôlés par les procédés biologiques mettant en évidence les modifications de la pression artérielle. La défécation est réalisée par l'acide sulfurique à 10 p. 100 suivi d'une neutralisation par le carbonate de plomb en poudre et d'un filtrage.

naline que l'oxydation n'a pu en détruire. Dans la pulpe médullaire, c'est l'inverse.

« Quelle interprétation pouvons-nous donner de ces résultats ? La présence de l'adrénaline dans la pulpe corticale à la fin des expériences est-elle due à une néoformation ou bien l'adrénaline préexistait-elle sous une forme telle que les réactifs chimiques spécifiques seraient impuissants à l'y déceler ? Tel serait le cas d'une combinaison soit avec les protides, soit avec les lipides et lipoïdes très abondants, comme on le sait, dans la zone corticale tandis que l'adrénaline existerait au contraire à l'état libre dans la médullaire, c'est-à-dire sous une forme facilement oxydable.

« Deuxième hypothèse : il pourrait y avoir dans le cortex des substances réductrices, avides d'oxygène en quantité suffisante pour préserver l'adrénaline qui s'y formerait de l'action oxydante destructive de l'air.

« On pourrait adopter la première aussi bien que la seconde de ces hypothèses, mais la première nous paraît la meilleure.

« Faisons un extrait aqueux de 15 g. de pulpe corticale fraîche dans 100 cm^3 d'eau. Après désalbumination, dosons chimiquement l'adrénaline, nous n'en trouvons pour ainsi dire que des traces. Cependant, si nous faisons à un animal, Lapin ou Chien, une injection intraveineuse d'une petite quantité de cet extrait, nous constatons une élévation manifeste de sa tension artérielle tout à fait hors de proportion avec la quantité d'adrénaline indiquée par les réactifs chimiques.

« Cette même quantité de pulpe additionnée d'eau alcaline et soumise à l'agitation pendant trois heures nous fournit, après neutralisation et désalbumination, un extrait qui donne très nettement les réactions de l'adrénaline mais qui, injecté à un animal à la même dose que le premier, amène une élévation de pression qui n'est pas plus grande.

« Or, les réactions chimiques ont donné une réponse différente dans les deux cas; par contre, les réactions biologiques sont les mêmes. C'est donc que dans le premier extrait il existait très peu d'adrénaline libre chimiquement décelable et, par contre, une certaine quantité d'adrénaline dissimulée ou virtuelle que l'agitation au contact de l'air a libérée dans le

second extrait. Mais l'action sur la pression sanguine de ces deux adrénalines libre ou virtuelle a été la même dans les deux cas.

« Il suffit d'ailleurs d'abandonner à l'air pendant vingt-quatre à quarante-huit heures un extrait de pulpe corticale désalbuminé pour obtenir des réactions chimiques beaucoup plus nettes qu'avec l'extrait venant d'être préparé. C'est l'inverse qui se produit pour les extraits de substance médullaire.

« Si les effets physiologiques des extraits corticaux fraîchement préparés sont beaucoup plus nets que les réactions chimiques, c'est que les premiers sont dus à la libération d'adrénaline libre aux dépens de l'adrénaline virtuelle.

« Une dernière expérience enfin nous permettra d'affirmer la présence de cette adrénaline virtuelle dans le cortex surrénal. Reprenons le premier extrait qui ne donnait que très faiblement des réactions chimiques caractéristiques, tout en agissant nettement sur la pression artérielle. Avec cet extrait, faisons deux lots, A et B, de 10 cm^3 chacun. Plongeons A dans un bain-marie à 40° pendant trente minutes, tandis que B est maintenu dans un courant d'eau froide; dosons colorimétriquement l'adrénaline dans les deux lots. Il y en a beaucoup plus dans A que dans B, dont la coloration est à peine appréciable.

« Si nous faisons la même expérience avec de l'extrait désalbuminé de médullaire, les résultats sont inverses.

« Nous sommes donc amenés à conclure que si dans le cortex il n'existe qu'une très faible quantité d'adrénaline libre chimiquement décelable, il y a par contre une plus grande quantité d'adrénaline dissimulée ou virtuelle. Dans la substance médullaire, au contraire, la quantité d'adrénaline libre l'emporte de beaucoup sur celle de l'adrénaline virtuelle qui peut y rester. »

Dans un troisième article, les auteurs précisent ces conclusions et cherchent à mettre en évidence l'existence d'une combinaison entre l'adrénaline et les lipides si abondants du cortex :

« Nous avons préparé nos extraits de la manière suivante ;

100 g. de pulpe corticale des surrénales de Cheval sont mis à macérer dans 10 volumes d'alcool à 95° C. L'extrait obtenu après filtration est évaporé dans le vide à la température de 35-40°.

« Le résidu est repris par le toluène. On filtre, le filtrat est distillé dans le vide à 40°. Le résidu est repris par l'éther de pétrole et soumis à plusieurs épuisements par de l'eau très légèrement alcaline pour éliminer toute trace d'adrénaline. L'éther de pétrole est déshydraté et l'extrait est conservé à la glacière dans des flacons remplis jusqu'au bouchon.

« Le résidu de la pulpe corticale qui a macéré dans l'alcool est épuisé par l'éther à plusieurs reprises. Après dessèchement, le résidu est épuisé par l'alcool absolu dans un appareil à KUMAGAWA. On obtient ainsi une poudre complètement débarrassée de lipides et de lipoïdes.

« Expériences

« A. — 1 g. de poudre corticale ainsi préparée est introduit dans un flacon de 500 cm^3 avec 50 cm^3 d'une solution N/50 de soude. On ajoute 25 cm^3 de ligroïne pure.

« B. — Dans un flacon de même capacité, on introduit 50 cm^3 de solution sodique N/50 et 25 cm^3 d'extrait éthéro-pétrolique des lipoïdes corticaux.

« C. — Enfin un troisième flacon renferme 1 g. de poudre corticale, 50 cm^3 de solution alcaline et 25 cm^3 d'extrait ligroïnique des lipoïdes.

« Les trois flacons sont soumis à l'agitation pendant quatre heures à la température de 22-24°, après quoi on neutralise chacun des lots avec un peu d'acide sulfurique à 1/10. Les protides sont précipités. On filtre sur papier mouillé. Le filtrat est traité par un peu de carbonate de plomb en poudre pour éliminer l'excès d'acide. On filtre, on centrifuge et l'on dose l'adrénaline dans les trois lots par la méthode de COMESSATI et par celle de ZANFROGNINI.

« A 0
« B 0
« C ..... 0,004 g.

« La quantité d'adrénaline varie d'ailleurs avec la durée de l'agitation et la vitesse de réaction est aussi en fonction de la température...

« D'où provient l'adrénaline qui n'apparaît que dans le mélange de poudre corticale et d'extrait éthéré de ses lipoïdes ? Cette adrénaline préexistait sans doute dans l'extrait utilisé en combinaison dissociable, car, si l'on abandonne ces extraits seuls au-dessus d'une couche d'eau légèrement alcaline dans des capsules à décantation, on voit au bout de deux à trois jours l'eau se colorer en rose. Si l'on renouvelle le bain alcalin, il se colore de nouveau et ainsi de suite. Enfin, des extraits ainsi abandonnés pendant un ou deux mois, décantés et agités avec une solution N/50 de soude, donnent une émulsion qui, passée sur un filtre mouillé, laisse égoutter un liquide nettement coloré en rouge et dans lequel l'adrénaline peut être facilement décelée chimiquement et physiologiquement.

« La formation rapide d'adrénaline dans le mélange de poudre corticale, d'extrait éthéré et de solution alcaline est l'effet d'une action catalytique exercée par la substance corticale.

« Nous avons constaté que les nucléoprotéides de la poudre corticale délipoïdée produisaient les mêmes effets. Avec ces nucléotides nous avons pu obtenir, dans une série d'expériences, 3 mg., 3,5 mg. et 4 mg. d'adrénaline. »

Ces expériences montrent donc l'existence d'une combinaison des lipides et de l'adrénaline dans le cortex surrénal. L'action de l'air en milieu alcalin est capable de rompre cette liaison.

Ces travaux ont été confirmés par Donini [65] en 1937, mais ils ont été infirmés par de nombreuses autres recherches, comme nous allons le voir dans les paragraphes qui suivent.

III. — Le cortex ne contiendrait-il que des traces d'adrénaline ?

Paget [153], dosant comparativement l'adrénaline dans le cortex et la médullaire, n'en trouve que des traces insignifiantes dans la portion corticale. Il en est de même pour M^lle^ Vinet [196] qui en décèle une quantité de l'ordre de 0,09 mg. par gramme de glande. Remarquons que ces auteurs ne se trouvent pas dans les mêmes conditions que Abelous, c'est ainsi qu'ils ne se placent jamais en milieu alcalin et n'agitent pas en présence d'air.

Devine [62], cependant, a tenu à opérer exactement dans les mêmes conditions que Abelous et il n'obtient pas les mêmes résultats. Il met en évidence une assez faible quantité d'adrénaline dans le cortex mais ne constate jamais l'existence de l'*adrénaline virtuelle* qui devrait apparaître après agitation à l'air en milieu alcalin. Pour lui, il n'y aurait peut-être pas du tout d'adrénaline dans le cortex et ce seraient des substances voisines, probablement des précurseurs de l'hormone, qu'il appelle *catéchol X* pour ne pas préjuger, qui réduiraient le réactif chimique.

Il est difficile de conclure que les résultats de Devine infirment complètement ceux de Abelous. Le détail des manipulations suivies par les deux auteurs n'est pas suffisamment explicité dans leurs mémoires pour que l'on soit absolument sûr que le mode opératoire soit le même. La moindre variation de technique peut suffire pour modifier de façon importante les résultats. Rappelons par exemple que Abelous a montré que si une très faible quantité de substance médullaire est mélangée avec les extraits corticaux, l'agitation en milieu alcalin ne permet plus de mettre en évidence l'adrénaline virtuelle du cortex. Il suffirait donc d'une dissection imparfaite ne séparant pas absolument le tissu cortical du tissu médullaire pour fausser toute l'expérience.

IV. — Le cortex ne contiendrait-il pas du tout d'adrénaline ?

Nous venons de voir que les auteurs précédents ont pu déceler de l'adrénaline dans le cortex, en quantités très faibles, il est vrai, par rapport à celles contenues dans la médullaire. Mais, après des études comparables, plusieurs expérimentateurs prétendent qu'il s'agit là d'artéfact et qu'en réalité le cortex ne contient absolument pas d'adrénaline. Nous avons déjà formulé les critiques que ces auteurs ont opposées aux résultats contraires (p. 26).

Vincent, Lutz et Wymann [136] avec des méthodes très délicates n'ont pas trouvé d'adrénaline dans la glande corticale. De même Capri n'en trouve absolument pas, ni libre, ni virtuelle, et s'élève contre les conclusions de Abelous.

Enfin, en 1941, Giroud, Martinet et Pacoret [93 bis] entreprennent des dosages comparatifs dans le cortex, d'une part en s'entourant de toutes les précautions possibles (prélèvement de la glande à l'instant même de la mort de l'animal, congélation immédiate de l'organe à la neige carbonique), et d'autre part par les techniques de prélèvement courantes (où ces deux conditions notamment ne sont pas remplies) :

« Avec la technique courante, écrivent-ils, nous retrouvons des chiffres analogues à ceux de la littérature. Au contraire, avec notre technique d'isolement, nous ne trouvons plus de traces d'adrénaline. En utilisant en effet la cellule pigmentaire comme test, nous n'avons jamais constaté, dans ces conditions, la rétraction totale caractéristique de l'adrénaline. Bien que cette méthode soit sensible au 5/1.000.000, nous n'en avons pas décelé, même dans la zone réticulée, c'est-à-dire dans la zone la plus proche de la médullaire. »

Ces expériences ont porté sur de nombreuses espèces animales (Chien, Chat, Mouton, Bouc, Bœuf, Cobaye).

Enfin, il existe dans la littérature des observations qui nous semblent indiscutables, prouvant que le bon fonctionnement physiologique du cortex peut avoir lieu sans que de l'adrénaline puisse y être décelée.

Nous avons déjà vu que GIROUD, DESCLAUX et MARTINET, en 1943 [92], ont étudié au point de vue hormonal le comportement des régénérats corticaux qui peuvent se développer chez le Rat après surrénalectomie. Dans ces régénérats, on ne trouve uniquement que du tissu conjonctif (capsule) et glandulaire cortical; il y a une absence complète d'éléments médullaires. Or, dans ces régénérats, la réaction biologique par le test de la cellule pigmentaire est négative. Par contre, la recherche de l'hormone corticale par le test de la semi-contraction en révélait des quantités importantes. Les auteurs ont vérifié par ailleurs l'absence d'adrénaline par les réactifs chimiques.

Un peu plus anciennement, SANTA (1940) [170] avait montré qu'il est impossible de mettre en évidence de l'adrénaline dans la glande interrénale des Sélaciens alors que l'hormone corticale s'y trouve en abondance.

Il faut remarquer aussi que chez le fœtus humain, il existe une période de son développement pendant laquelle la fonction de la médullosurrénale n'est pas établie alors que les réactions corticales sont déjà du type adulte (GIROUD et MARTINET [93]).

L'observation de M^lle^ VINET selon laquelle le tissu médullosurrénal de Mammifères synthétiserait *in vitro* de l'adrénaline aux dépens de précurseurs appropriés, comme le chlorhydrate de dioxyphényléthylamine, tandis que la corticale en est incapable, illustre bien ce fait, à savoir que le fonctionnement physiologique de la médullosurrénale est indépendant de celui du cortex.

Que peut-on conclure de l'examen de tous ces résultats, apparemment si contradictoires ? Aucune expérience, à notre connaissance, ne permet de rejeter définitivement

telle ou telle opinion. D'ailleurs, ces résultats ne se contredisent pas l'un l'autre; nous verrons, à la lumière des faits que nous apporterons au cours de la seconde partie de notre travail, qu'il est possible de concevoir une hypothèse les groupant tous et jetant un jour tout nouveau sur ce chapitre important de la biochimie et de la physiologie des glandes surrénales.

CHAPITRE IV

Etat de l'adrénaline dans le sang

I. — Le problème de l'adrénalinémie physiologique

On sait que l'injection d'une dose convenable d'adrénaline à un animal a pour effet de provoquer une augmentation considérable de la tension artérielle. Il est donc logique de se demander si cette hormone ne joue pas un rôle essentiel dans la régulation de la pression sanguine et si le sang circulant ne possède pas constamment une certaine teneur en adrénaline.

Cette conception a été défendue par Tournade et Chabrol. Ces auteurs ont montré, en effet, que si chez un Chien décapsulé présentant une hypotension marquée (cette hypotension se manifeste environ quatre à cinq heures après l'opération) on transfuse (par la méthode de l'anastomose surrénalo-jugulaire de Tournade [183]) du sang provenant d'un Chien aux capsules intactes, la pression sanguine s'élève chez le Chien récepteur, elle diminue par contre si l'on interrompt la transfusion.

Tournade et Chabrol interprètent ces faits par l'existence d'une adrénalinémie physiologique, la tension artérielle dépendant directement du taux de l'adrénaline libre dans les vaisseaux.

Si une expérience de cet ordre prouve bien que, dans les conditions où se sont placés les auteurs, il existe de l'adrénaline dans le sang du Chien aux capsules intactes, elle ne prouve nullement qu'il en est toujours ainsi en dehors des conditions expérimentales. De plus, elle ne

démontre pas que c'est l'adrénaline par son action vasoconstrictive qui, à l'état physiologique, entretient la tension artérielle. Comme le font remarquer Danielopolu et Marcou [56] :

« Pour prouver que par son action vasoconstrictive l'adrénaline entretient la pression artérielle, il faut démontrer qu'elle arrive sous la forme efficiente jusqu'à l'organe terminal, qu'elle est par conséquent présente dans le sang artériel et encore à une concentration suffisante pour être efficace. »

C'est ainsi que de nombreux auteurs (Gley et Quinquaud; Wertheimer et Duvillier, etc.) s'élèvent contre l'hypothèse de l'existence d'une véritable adrénalinémie, due à une adrénaline identique à celle sécrétée par la surrénale. Pour ces auteurs, l'hormone surrénale n'aurait aucun rôle physiologique; il n'y aurait pas de sécrétion permanente d'hormone médullaire, l'adrénaline n'ayant aucun rôle dans le maintien de la pression sanguine; la sécrétion surrénale n'aurait qu'un rôle de nécessité et ne se produit que lorsqu'à un moment donné un facteur hypertensif devient nécessaire.

Nous ne pouvons discuter ici ces conceptions; mais ce qui est certain c'est que, jusqu'à présent, aucune méthode biologique ou chimique n'a permis de prouver de façon nette l'existence d'une adrénalinémie constante. Il n'en est pas moins vrai qu'au cours de nombreux états physiologiques, le sang circulant a une certaine teneur en hormone. Cette teneur semble d'ailleurs très variable. Avec l'emploi de techniques chimiques, elle serait de 0,001 mg. par litre de sang pour Bloor et Bullen [37], elle atteindrait 2 à 3 mg. par litre pour Dogliotti et Crocetta [63]. Shaw [172] trouve 0,03 mg. par litre. Dans nos expériences, au cours desquelles nous avons utilisé la même méthode que Shaw, nous avons obtenu des résultats comparables à ceux de cet auteur. Quant aux techniques physiologiques mises en œuvre par Dogliotti et Crocetta, elles donnent

un taux d'adrénaline variant entre 0,5 mg. et 1,6 mg. par litre.

Nous ne saurions trop insister sur la relativité de ces résultats. Bien des méthodes chimiques dosent autre chose que l'adrénaline. De plus, la teneur en hormone du sang est éminemment variable et les variations sont rapides. Quand on utilise les test biologiques, on est obligé d'opérer sur des Chiens anesthésiés et ayant subi des opérations choquantes ou sur des organes isolés qui ne sont plus dans les mêmes conditions qu'*in situ*. Nous-même, pratiquant sur l'Homme une prise de sang dans les meilleures conditions et le plus rapidement possible, ne sommes pas à l'abri de toutes critiques, car on sait que le facteur émotionnel est capable de déclencher une violente sécrétion d'adrénaline. Enfin, il est un autre facteur qui joue un rôle primordial dans le dosage de l'adrénaline sanguine et sur lequel les auteurs n'ont pas toujours insisté : c'est le temps qui s'écoule entre la prise de sang et le dosage lui-même. Même avec l'habitude, en opérant très rapidement, nous n'avons jamais pu pratiquer le dosage moins d'une minute après le début de la prise de sang. Nous insisterons plus tard sur l'importance considérable que le facteur temps joue dans ces opérations. D'ailleurs, déjà en 1940, Danielopolu et Marcou [54, 55 et 56], en introduisant la notion de l'existence dans le sang d'un *complexe adrénalinique*, montrent que ce problème de l'adrénalinémie est extrêmement compliqué. Nous allons examiner les résultats des travaux de ces auteurs.

II. — Adrénaline efficiente et « complexe adrénalinique » du sang et des tissus

Danielopolu et Marcou, cherchant à préciser le rôle physiologique de l'adrénaline, sont conduits à admettre que la sécrétion de la glande médullosurrénale n'aurait pas

pour but d'entretenir directement le tonus des organes, mais de maintenir dans les humeurs et les organes une concentration permanente en un composé de nature inconnue qu'ils appellent *complexe adrénalinique*. Cette substance ne conserverait pas l'action excitatrice ou inhibitrice (suivant l'organe) de l'adrénaline qu'ils nomment pour cette raison *adrénaline efficiente*, mais il lui serait dévolu le rôle d'entretenir l'excitabilité des organes.

Ce « complexe adrénalinique » se trouverait dans le sang et les tissus. Sous l'influence de l'excitation des nerfs sympathiques, il serait décomposé, libérant l'*adrénaline efficiente* ou *sympathine*. Ce *complexe adrénalinique* aurait donc un double rôle : celui d'entretenir l'excitabilité de l'organe terminal pour différents facteurs et spécialement pour les nerfs végétatifs, et celui de constituer la *présubstance* dont le sympathique tire la *sympathine*. Une fois qu'elle a agi sur la cellule, l'*adrénaline efficiente* libérée au niveau des terminaisons sympathiques se transformerait en *complexe adrénalinique*.

Ainsi, ces auteurs, par des méthodes purement physiologiques, pressentent l'existence d'une substance de nature inconnue servant d'entrepôt ou de stock à l'adrénaline efficiente. Nous reviendrons (deuxième partie, chapitre IV) sur cette conception que corroborent en partie les résultats de nos recherches personnelles (*).

(*) Danielopolu et Marcou [54, 55, 56], dans leurs mémoires cités, développent une conception sur la modalité de la réaction de l'organe terminal à l'adrénaline qui nous paraît de première importance en physiologie hormonale. D'après eux, l'adrénaline sécrétée par la médullo-surrénale ne provoquerait pas directement de sécrétion sur l'organe terminal (contraction ou inhibition), mais « préparerait » cet organe à l'action du système nerveux sympathique (ortho et parasympathique) qui, seul, peut provoquer la réaction spécifique. Nous ne pouvons insister ici sur cette conception; nous signalerons cependant que certains auteurs (Chiray, Mollard et Maschas) [49] la généralisent à toutes les glandes endocrines et soutiennent que, dans tous les cas, il n'est pas possible de concevoir le rôle des hormones comme une action strictement et banalement pharmacodynamique; les hormones n'auraient pas une action directe sur l'organe réceptif, mais interviendraient dans l'équilibre du tonus du système végétatif qui serait en dernier ressort l'excitateur de l'organe.

CHAPITRE V

Destinée de l'adrénaline

Après avoir étudié l'origine possible de l'adrénaline, puis son passage dans l'organisme, un dernier problème se pose, c'est celui de la dégradation et de l'élimination de cette substance. Il semble bien qu'il existe des mécanismes puissants d'inactivation et de destruction de l'hormone puisque, lorsque celle-ci est injectée dans le torrent circulatoire ou les tissus d'un animal, elle perd très rapidement son action; cinq ou six minutes suffisent pour qu'aient cessé totalement les effets de l'injection.

I. — Organes capables d'inactiver l'adrénaline

Le sang ou le plasma sanguin sont d'excellents milieux de conservation de l'adrénaline. Ainsi Bonhomme [38 et 39] note que l'humeur aqueuse, le liquide céphalo-rachidien, mais surtout le plasma sanguin sont capables de protéger l'adrénaline de toute oxydation en présence de l'air. Nous avons eu l'occasion, au cours de nos recherches personnelles, de corroborer l'opinion de cet auteur.

Par contre, le foie, comme l'avait noté Langlois [124] dès 1897, inactive l'adrénaline. Ce résultat fut confirmé plus tard par Schutz [175]. Toscano et Malafaya [180] insistent sur le fait que les organes destructeurs de l'adrénaline varient avec chaque espèce de Mammifères. Ainsi des

extraits de rate de Chien, de foie de Cobaye, de reins de Cobaye et de Chat ont une action très marquée. Les extraits de reins de Chien, de rate de Lapin, de foie de Chien, de Veau et de Lapin agissent moins rapidement alors que les extraits de rate, de foie et d'intestin de Chat n'agissent pas du tout.

Des faits du même ordre ont été constatés par Blaschko, Richter et Schlossmann [32, 33].

II. — Nature du phénomène d'inactivation de l'adrénaline

Quelle peut être la nature de cette inactivation ? Il est encore aujourd'hui bien difficile de répondre.

L'examen de la formule chimique de l'adrénaline laisse penser qu'il pourrait peut-être s'agir d'une oxydation portant sur la fonction orthodiphénol. Cette opération est très facile à réaliser *in vitro*. C'est ainsi que, placée à l'air dans du liquide de Ringer, l'adrénaline s'autoxyde très rapidement.

Mais on pourrait avoir affaire à un autre type de réaction chimique apportant des modifications à la chaîne latérale.

Rien ne prouve d'ailleurs que le phénomène d'inactivation si rapide qui se produit lors de l'injection d'adrénaline soit dû à une modification de la structure chimique de celle-ci. L'adrénaline pourrait très bien être captée par certaines substances et sous cette forme perdre ses propriétés pharmacodynamiques. Ainsi Raab [159] (*) aurait-il mis en évidence une grande quantité du complexe *adrénaline-hormone corticale* dans les muscles, le rein, le cerveau, le foie et la rate. A la suite de cette constatation, on pourrait admettre que la disparition si rapide des effets

(*) Les événements actuels nous ont empêché de nous procurer les mémoires de cet auteur. Nous n'en connaissons qu'une analyse succincte publiée par le Service de documentation du Centre national de la Recherche scientifique.

de l'adrénaline serait due à une fixation de l'hormone par certains tissus. Nous savons déjà (Mlle Cahen [44]) que l'adrénaline injectée peut se fixer sur les hématies qui servent en quelque sorte d'entrepôts régularisateurs. Dans notre étude expérimentale, nous aurons l'occasion de corroborer les travaux de Mlle Cahen et de montrer combien ses conceptions peuvent être intéressantes en ce qui concerne le métabolisme de l'adrénaline dans les organismes vivants. Plus tardivement, interviendraient sans doute les mécanismes de catabolisme (oxydation ou autre type de réaction). Notons enfin que la question de l'élimination pure et simple de l'hormone dans les urines a été posée [190].

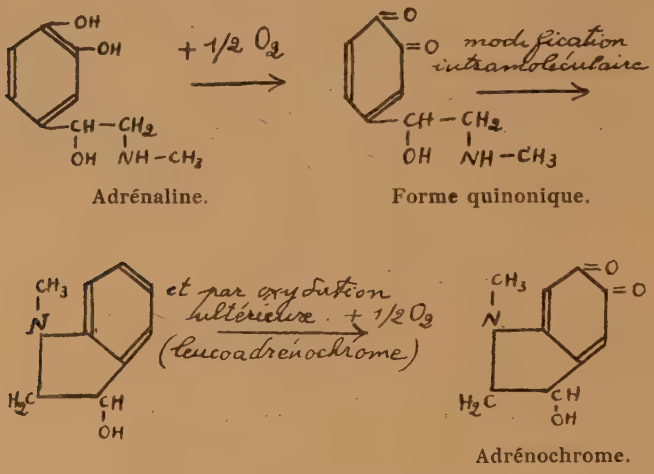
Malgré cela, les auteurs admettent généralement que ce sont des processus d'oxydation qui président à l'inactivation de l'hormone. En faveur de cette conception, Bacq [10] rappelle que l'injection préalable de substances telles que le pyrogallol, le catéchol, l'hydroxyhydroquinone, la thyroxine a pour effet de prolonger considérablement les effets de l'adrénaline. Or, ces substances sont, on le sait, capables *in vitro* de protéger l'adrénaline de l'oxydation.

III. — L'autoxydation de l'adrénaline « in vitro »

En présence d'air, les solutions d'adrénaline absorbent l'oxygène, d'autant plus facilement que le pH est plus élevé. Elles se colorent en rouge par suite de la formation d'une substance appelée pour cette raison *adrénochrome*. Ce phénomène qui peut être inhibé par des substances diverses (acides aminés, dérivés de la flavone, acide ascorbique, glutathion, cystéine, etc.) peut être aussi catalysé positivement. Ainsi des ions métalliques (fer, cuivre, cobalt, manganèse) sont de puissants catalyseurs de l'autoxydation de l'adrénaline.

En l'absence de catalyseurs, Lavollay, s'appuyant sur les travaux de Kirsch, sur ceux de l'école anglaise, et prenant pour modèle l'oxydation de la tyrosine d'après Raper,

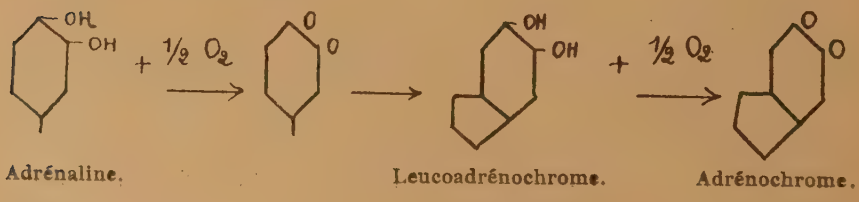
propose le schéma suivant pour ce phénomène d'autoxydation de l'adrénaline :

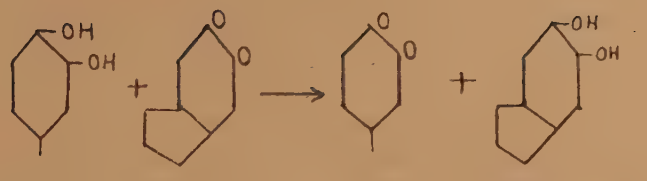


La formation d'adrénochrome correspond donc à l'utilisation d'une molécule d'oxygène par molécule d'adrénaline. Ce corps possédant la structure orthoquinonique est un oxydant qui, en présence d'un donateur (acide ascorbique par exemple), est réduit à l'état de leucoadrénochrome (incolore).

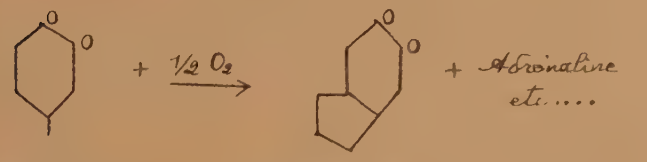
Lavollay admet alors que l'adrénochrome est susceptible de déshydrogéner l'adrénaline elle-même pour l'amener au stade quinone très instable qui se transforme rapidement en adrénochrome. Cette substance serait donc un véritable catalyseur de l'oxydation de l'adrénaline, il constituerait l'*autoxydateur* au cours de ces réactions qui présentent bien le caractère de réactions autocatalytiques.

Les réactions suivantes rendent compte du mécanisme de ces transformations :

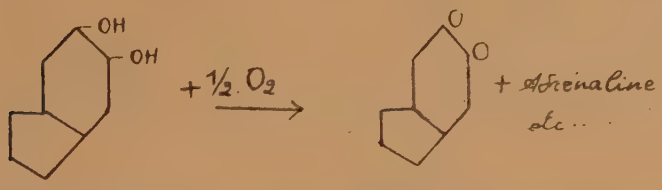




Adrénaline. Adrénochrome. Forme quinone. Leucoadrénochrome.



Forme quinone. Adrénochrome.



Leucoadrénochrome. Adrénochrome.

En présence de catalyseurs, le mécanisme est différent et assez mal connu. Lorsque ces catalyseurs sont des ions métalliques, il se forme sans doute des molécules complexes métal-adrénaline. Nous retiendrons simplement que le cuivre et le fer sont des catalyseurs de l'oxydation de l'adrénaline (*).

Il est facile de mettre en évidence dans les tissus vivants l'existence de systèmes capables de provoquer cette oxydation. Ainsi, en 1935, Toscano et Malafaya [181, 182] montrent que l'aldéhyde acétique, l'aldéhyde glycérique et le méthylglyoxal inactivent *in vitro* l'adrénaline, alors que les sels de sodium des acides phosphoglycériques et pyruviques sont sans effet. C'est un tel type d'inactivation qui

(*) Nous verrons plus loin que les enzymes capables d'oxyder l'adrénaline contiennent justement du fer ou du cuivre.

serait réalisé, d'après ces auteurs, par divers organes à musculature lisse.

Bayer [24] reprend cette suggestion et prétend que l'aldéhyde acétique ou d'autres intermédiaires du métabolisme des glucides sont la cause de l'oxydation de l'adrénaline *in vivo*.

Le rôle qui apparaît de plus en plus grand joué par les enzymes dans la presque totalité des réactions qui s'effectuent au sein des organismes a orienté les recherches vers une autre voie et on s'est demandé si l'oxydation de l'adrénaline ne pourrait pas être effectuée par voie diastasique. Il existe, en effet, dans la nature, de nombreux enzymes capables d'oxyder les polyphénols. On s'est aperçu qu'ils pouvaient agir sur l'adrénaline.

IV. — Les enzymes oxydant les polyphénols : les oxydases

C'est Bourquelot et Bertrand [40], en 1894, qui attirèrent pour la première fois l'attention des chercheurs sur l'existence de diastases capables d'oxyder les polyphénols. Bertrand [26] put extraire du suc de l'arbre à laque une diastase qu'il appela la *laccase;* il crut pouvoir montrer qu'il y avait une relation entre l'activité de cette laccase et la teneur de ses cendres en manganèse. Les enzymes de ce type ont reçu depuis des noms bien divers (*). Nous les appellerons *polyphénoloxydases,* ou plus simplement *oxydases* comme on le fait couramment à l'heure actuelle. Cette variété d'enzyme peut être définie par sa spécificité d'action qui doit être celle de la laccase de Bertrand :

« Les corps nettement attaquables par la laccase, dit cet auteur, sont ceux qui, appartenant à la série benzénique, possèdent au moins deux des groupements —OH ou —NH_2

(*) Elles ont été dénommées : ferment oxydant direct, laccase, catéchol-oxydase, polyphénolase, etc.

dans leur noyau et dans lesquels ces groupements sont situés les uns par rapport aux autres soit en position ortho, soit surtout en position para. »

On connaît aujourd'hui plusieurs oxydases. Depuis les travaux de Warburg, Keilin et leurs collaborateurs, on sait que les systèmes oxydasiques peuvent être classés en deux catégories suivant qu'ils contiennent du cuivre ou du fer. L'intérêt primordial joué par ces enzymes dans le phénomène qui nous intéresse, nous incite à détailler quelque peu leur étude.

Premier groupe : oxydases contenant du cuivre

L'enzyme le mieux étudié dans cette catégorie est l'*oxydase de la Pomme de terre*. Cette diastase avait déjà fait l'objet de nombreux travaux lorsqu'en 1937, dans le laboratoire de Warburg, Kubowitz [120] s'applique à la purifier. Il obtient une préparation jaune pâle, ne contenant ni catalase, ni peroxydase, et riche en cuivre. Au cours de la purification de préparations très actives, Kubowitz [120] s'aperçoit qu'il y a une relation directe entre l'activité diastasique et la teneur en cuivre de la préparation. Cette teneur en cuivre pour l'oxydase purifiée par adsorption sur l'alumine est de 0,20 p. 100 [122]. Ce taux est également celui d'un autre cuproprotéide, l'*hémocyanine*, pigment respiratoire des Mollusques. Dans une étude comparative de l'hémocyanine et de l'oxydase purifiée, Kubowitz [121] montre qu'il existe de nombreuses analogies entre ces deux cuproprotéides.

A côté de l'oxydase de la Pomme de terre, il en existe une autre dans les Champignons actuellement bien connue.

En 1938, Keilin et Mann [112] abordent son étude. Ils l'extraient du Champignon de couche *(Psalliota campestris)* et montrent que son activité oxydasique est directement en rapport avec sa teneur en cuivre. C'est un cuproprotéide de propriétés voisines de celles de l'oxydase de la Pomme de terre.

L'étude de l'oxydase de l'arbre à laque du Tonkin (laccase) a été reprise à la lumière des résultats précédents. Courtois

[52] s'est demandé si la laccase n'était pas un cuproprotéide. Au cours de ses recherches, il s'aperçoit que la teneur en cuivre suit beaucoup plus nettement l'activité oxydasique que la teneur en manganèse. Keilin et Mann [113] arrivent à purifier la laccase jusqu'à la priver de manganèse et de fer; sa teneur en cuivre est alors de 0,154 p. 100 et elle présente une coloration bleu intense. Son activité est en relation directe avec la teneur en cuivre de l'enzyme qui est inhibé par l'acide cyanhydrique, l'hydrogène sulfuré, l'amidure de sodium et le réactif de Delépine.

Enfin, dans ce groupe des oxydases, on peut encore placer sans doute d'autres diastases encore mal connues, telles que les phénolases du Ver de farine et de *Sepia officinalis*. L'oxydase du *Lactarius vellereus* (Keilin et Mann) serait aussi un cuproprotéide jaune renfermant 0,2 p. 100 de cuivre.

Mentionnons encore la tyrosinase, entrevue dès 1896 par Bertrand. La tyrosinase agit sur les monophénols, la tyrosine en particulier (d'où la dénomination donnée à cette diastase). Raper [161] et Pozzi [156] l'ont étudiée. Comme la polyphénoloxydase n'oxyde que difficilement ou pas du tout les monophénols et la tyrosine, on admit que la tyrosinase était une diastase distincte. Cette opinion a été longtemps acceptée, mais aujourd'hui on tend plutôt à admettre qu'il s'agit non pas d'une diastase spécifique distincte, mais d'un système enzymatique constitué par l'association d'une polyphénoloxydase, d'un transporteur d'oxygène et peut-être d'une déshydrogénase : Richter (d'après Sutter [179]), Galifano et Kertesz [87] apportent des arguments en faveur de cette conception.

Deuxième groupe : les systèmes oxydasiques à base de fer

Le plus représentatif est le système cytochrome-cytochrome-oxydase. La cytochrome-oxydase est une diastase très répandue dans les organismes vivants; elle agit particulièrement sur les trois substrats suivants : la p-phénylènediamine, le réactif de Nadi (solution alcoolique de diméthylparaphénylènediamine et d'α—naphtol), et enfin le cytochrome c. Le cytochrome c associé à deux corps voisins, les cytochromes a et b, constituent

les pigments les plus répandus des organismes aérobies; ils ne se rencontrent pas dans les cellules vivant en anaérobiose. Le cytochrome c contient un hémochromogène contenant du fer, assez voisin de l'hémoglobine et de l'hélicorubine.

La cytochrome-oxydase est sensible aux inhibiteurs des polyphénoloxydases : cyanure de potassium, hydrogène sulfuré, oxyde de carbone. Keilin et Hartree [111] ont présenté divers arguments en faveur de la nature cuproprotéique de l'oxydase.

En présence de cytochrome, la cytochrome-oxydase est capable d'oxyder les polyphénols (Keilin et Hartree [110, 111], Green et Richter [94]) en prenant pour accepteur d'hydrogène l'oxygène de l'air.

On peut rattacher à ce groupe la peroxydase qui, elle aussi, contient du fer mais qui emprunte l'oxygène aux peroxydes.

V. — Action des oxydases sur l'adrénaline « in vitro »

L'adrénaline étant un orthodiphénol, on pouvait s'attendre à ce qu'elle puisse servir de substrat aux oxydases.

Blaschko et ses collaborateurs [35] ont entrepris cette étude. Ils essaient successivement la polyphénoloxydase extraite de *Psalliota* et de *Lactarius*, le système cytochromique et la peroxydase extraite du Raifort.

1° *Action de la polyphénoloxydase extraite de « Psalliota » et de « Lactarius », et du système cytochromique.* — L'étude de la courbe d'absorption d'oxygène montre que deux réactions se produisent. La réaction initiale, qui a une grande vitesse, correspond à l'absorption de deux atomes d'oxygène par molécule d'adrénaline. Celle-ci perd ses effets physiologiques en se transformant en adrénochrome.

La seconde réaction, douée d'une vitesse faible, n'est vraisemblablement pas catalysée par les diastases : l'adrénochrome, instable en présence d'oxygène, s'oxyde à son tour et donne naissance à de nouveaux produits inactifs au point de vue pharmacodynamique.

2° *Action de la peroxydase.* — On ne constate ici aucune absorption d'oxygène. L'adrénaline est inactivée concurremment avec la formation d'adrénochrome.

Nous voyons donc qu'il est possible de trouver des systèmes enzymatiques capables de catalyser l'oxydation de l'adrénaline. Mais, à la vérité, comme nous allons le voir, on sait très peu de choses sur l'oxydation diastasique de l'adrénaline *in vivo*.

VI. — L'inactivation enzymatique de l'adrénaline dans l'organisme

Presque tous les systèmes oxydasiques que nous avons étudiés ont été extraits de végétaux. Cependant, on connaît l'existence du système cytochromique dans les cellules des Mammifères. Celui-ci pourrait très bien participer à la destruction de l'adrénaline.

Récemment, Mann et Keilin [141] (1939) ont démontré l'existence de cuproprotéides dans les tissus de Vertébrés. Ces substances ne semblent pas avoir de propriétés catalytiques, mais cependant, on peut fort bien concevoir l'existence de composés du même genre doués d'une activité oxydasique. D'ailleurs, la tyrosinase injectée dans l'organisme conserve sa propriété de détruire l'adrénaline (Masayuki Okagawa et Hidemi Ichitsubo [143]). Mais les oxydases ne sont pas les seuls enzymes capables d'inactiver l'hormone. On a pu montrer que des extraits de différents organes ou tissus de Mammifères contenant d'autres diastases que des oxydases étaient capables d'inactiver l'hormone. Ainsi Blaschko et Schlossmann ont constaté que des extraits de foie de Rat provoquent cette inactivation qui n'est pas empêchée par l'addition d'acide cyanhydrique (*)

(*) D'une façon générale, lorsque les diastases renferment un métal lourd, des traces d'acide cyanhydrique inhibent leur activité. C'est le cas des oxydases qui contiennent du fer ou du cuivre. Fleury [78] a fait une étude détaillée de ce phénomène dans le cas de la laccase. Il y a cependant des exceptions (Banga [21]).

(Blaschko, Richter et Schlossmann [31]). A la concentration de 10^{-3} M en acide cyanhydrique, l'adrénaline absorbe un atome d'oxygène par molécule. Le système responsable de cette oxydation insensible au cyanure a cependant les propriétés d'un enzyme : il est non dialysable, thermolabile et doué d'une stéréospécificité marquée : le dérivé naturel lévogyre de l'adrénaline est oxydé deux fois plus vite que le dérivé dextrogyre.

Ce système ne peut donc pas être identifié avec les oxydases. Doué d'une activité considérable, on peut le retrouver dans le foie et l'intestin de Cobaye.

L'étude de son activité sur un grand nombre de substances voisines de l'adrénaline montre (Blaschko, Richter et Schlossmann [32]) que le premier point d'attaque de l'enzyme se trouve être la chaîne latérale et que la configuration $-\overset{|}{\underset{|}{C}}-CH_2-N<$ est essentielle.

Ce système, capable de catalyser l'oxydation non seulement de l'adrénaline, mais aussi d'un grand nombre d'autres amines, y compris la tyramine et l'isoamylamine (Bhagvat, Blaschko et Richter, Kohn [115], Pugh et Quastel [157]), est généralement appelé maintenant *amine-oxydase*. L'expérience montre qu'il est identique à la tyraminase (Hare [96], Blaschko [30]).

Gaddum et Kwiatkowski [86] ont pensé que c'était cette diastase qui inactivait l'adrénaline libérée par les terminaisons postganglionnaires de nerfs sympathiques. Mais Richter et Tingey [168] ont montré que cette conception ne peut être soutenue.

VII. — La protection de l'adrénaline contre les systèmes enzymatiques

Nous avons admis la possibilité de la catalyse de l'oxydation de l'adrénaline par le système cytochrome-cytochrome-oxydase. En fait, l'ubiquité de ce système dans

l'organisme animal pose un autre problème, celui de la protection de l'adrénaline contre le système cytochromique. Cette protection pourrait être assurée par des substances telles que l'acide ascorbique ou par des composés sulfhydrylés connus (*). Ces substances protègent l'adrénaline de l'inactivation par les oxydases *in vitro* (Richter [164], Toscano Rico et Malafaya Baptista [181], Bonhomme [39]).

Kreitmair [118] a montré en 1934 que l'acide ascorbique augmente les effets physiologiques de l'adrénaline. En 1938, Mario Reiser [163], par de belles expériences pratiquées *in vivo*, a pu réaliser une augmentation constante de la tension artérielle par l'injection d'acide ascorbique et une perfusion d'adrénaline.

Blaschko et Schlossmann [35] font remarquer que cette conception du rôle de l'acide ascorbique permet d'interpréter l'observation récente de Raventós, à savoir que l'adrénaline produit des effets prolongés sur l'oreillette de la grenouille lorsque cette dernière a reçu au préalable de l'acide ascorbique : puisque le muscle cardiaque contient en grande quantité le système cytochromique, l'inactivation de ce système par l'acide ascorbique doit prolonger la durée des effets de l'injection d'adrénaline.

Signalons enfin que certaines substances qui *in vitro* protègent l'adrénaline de l'oxydation (pyrogallol, catéchol, hydroxyhydroquinone, thyroxine) prolongent aussi son action *in vivo* (Bacq [10]).

VIII. — Le problème de la dualité des effets pharmacodynamiques de l'adrénaline

On sait que l'injection d'adrénaline à un animal se manifeste d'une part par une excitation de certains organes (contraction des artérioles, de l'uretère, etc.), et d'autre

(*) On trouvera la bibliographie complète de la question des inhibiteurs de l'oxydation de l'adrénaline dans la thèse de Lavollay (p. 92-101).

part par une inhibition d'autres organes (dilatation des bronches, diminution du péristaltisme intestinal). Ainsi l'adrénaline peut avoir des effets opposés : excitation ou inhibition, suivant l'organe terminal considéré (*).

Pour expliquer ce phénomène, CANNON et ROSENBLUETH [46] admettent que l'adrénaline (A) se combine soit avec une substance cellulaire hypothétique (E) si l'effet est une accélération du rythme ou une contraction, soit avec une autre substance (I) si le muscle se relâche sous l'influence de l'adrénaline. Dans le sang, c'est la combinaison A + E (sympathine E purement excitatrice) ou A + I (sympathine I purement inhibitrice) qui existeraient. Cette explication permet d'interpréter à la fois les diverses actions de l'adrénaline. Elle concorde aussi avec le fait que, dans certaines conditions expérimentales, la substance adrénalinique libérée par excitation des nerfs adrénergiques du foie et du cœur chez le Chat est, par rapport à l'adrénaline, très faiblement inhibitrice.

Les physiologistes belges (BACQ, HEIRMAN [12, 14, 15, 16]), étudiant l'action oxydative de pulpe d'organes sur l'adrénaline, constatent qu'il existe une forme particulière d'adrénaline oxydée qui possède la propriété de reproduire les actions inhibitrices de l'adrénaline tout en étant dépourvue de propriétés excitatrices. Ils appellent *adrénoxine* cette substance dont la nature véritable est actuellement inconnue. Elle est caractérisée par ses propriétés physico-chimiques, et surtout physiologiques, et

(*) Il convient de distinguer peut-être ce phénomène de la dualité des effets pharmacodynamiques de l'adrénaline, de son action amphomimétique. Ces deux phénomènes ne sont pas nécessairement de la même nature : on sait que dans certaines conditions, l'adrénaline peut avoir sur les organes un effet inverse de son action habituelle. Ainsi, lorsque la dose est suffisamment faible, l'adrénaline a des effets hypotenseurs, alors qu'à doses plus élevées elle a des effets hypertensifs. Cet amphomimétisme s'interpréterait par la propriété que possède l'adrénaline d'agir à la fois sur l'organe terminal, aussi bien dans le sens sympathique que parasympathique. Une petite dose possèderait une action activante plus intense sur la fonction parasympathicomimétique de la cellule que sur la fonction sympathicomimétique. Une dose plus élevée possèderait une action inverse.

peut prendre naissance par oxydation de l'adrénaline, de l'épinine, de l'oxytyramine, du p. sympathol et de la tyramine. Son activité est considérable par rapport à celle de la tyramine. Divers auteurs avaient déjà mis en évidence l'action inhibitrice de l'adrénaline oxydée (Lissak [132], Sanders [169], Veil [188], Ungar et Parrot [185], Holtz et Heise [105]). Bacq et Heirman [16] insistent sur le fait que l'obtention de l'adrénaline est irrégulière et ils ignorent les conditions favorables qu'ils ont réunies fortuitement au cours de leurs expériences (*). La formation de l'adrénoxine ne se produit d'ailleurs que si le taux de l'adrénaline est très faible, de l'ordre de 5×10^{-6}. A une concentration de 1×10^{-4}, l'adrénoxine ne se forme jamais.

Il était possible, remarquent les mêmes auteurs, de soupçonner l'existence de l'adrénoxine; aussi les alcaloïdes de l'ergot de Seigle, l'yohimbine, le 993 F (pipéridinométhylbenzodioxane) abolissent électivement les actions excitatrices de l'adrénaline et laissent persister les effets inhibiteurs de cette substance; inversement, quelques dérivés de la série des aminométhylbenzodioxanes (1081 F. par exemple) qui abolissent les effets inhibiteurs de l'adrénaline laissent intacts les effets excitateurs. De plus (Barger et Dale) l'artérénol ou nor-adrénaline (aminoéthanolcatéchol) très voisin de l'adrénaline (méthylaminoéthanolcatéchol) est presque uniquement doué de propriétés excitatrices.

Quelle peut être la nature du facteur adrénoxinant ? Puisqu'il s'agit, au fond, d'une oxydation, on pouvait penser qu'il était possible d'assimiler l'action des extraits de tissus qui transforment l'adrénaline en adrénoxine à celle d'une catécholoxydase; mais Bacq, grâce à un ensemble de faits importants, a infirmé cette conception.

Où se trouve donc localisé ce facteur ? Bacq montre qu'on

(*) Les auteurs qui ont essayé de reproduire ces expériences n'y sont pas arrivés. C'est le cas de Lissak et de Fontaine, Huche et Le Breton [83].

ne le trouve pas dans les extraits des tissus indifférents à l'action de l'adrénaline, ou répondant par une contraction. De plus, tous les tissus et organes qui répondent par une inhibition à l'adrénaline, exception faite pour l'intestin, sont susceptibles de transformer l'adrénaline en adrénoxine *in vitro*.

Certains faits dans ce domaine sont particulièrement suggestifs : l'extrait de parenchyme pulmonaire ne donne pas d'adrénoxine, alors que les bronches (l'adrénaline a sur elles une action d'inhibition) effectuent la transformation de cette substance en adrénoxine.

L'extrait d'artères coronaires du Bœuf et de l'Homme forment de l'adrénoxine; or, ces artères sont inhibées et répondent par une vasodilatation à l'adrénaline. Par contre, le myocarde indifférent ne produit jamais d'adrénoxine.

Ces résultats ne sont pas en désaccord total avec la conception de Cannon, et Bacq les rend compatibles :

« Tout se ramène donc, écrit Bacq, à une simple question de métabolisme. Que devient l'adrénaline libérée par l'excitation des nerfs adrénergiques ? On avait formulé (Bacq) de grosses objections à la théorie des deux sympathines. Cannon et Rosenblueth n'avaient jamais observé l'existence de la sympathine I dont ils postulaient l'existence, aucune suggestion n'était faite quant à la nature des substances cellulaires E et I, de telle sorte que la recherche était bloquée plutôt que sollicitée. C'est pourquoi Bacq suggère l'hypothèse que les propriétés de l'adrénaline varient durant son oxydation dans l'organisme. En réalité, en commençant nos recherches sur l'oxydation de l'adrénaline par les phénolases, nous espérions découvrir un dérivé adrénalinique purement excitateur. C'est au contraire une molécule possédant les propriétés de l'hypothétique sympathine I que nous avons obtenue. Un certain rapprochement entre les vues de l'école de Cannon et les nôtres devient ainsi possible. Il suffit, pour que nos vues coïncident avec celles des auteurs américains, d'éliminer dans la théorie de Cannon et Rosenblueth les substances cellulaires hypothétiques E et I et de les remplacer par la présence d'un

facteur adrénoxinant actif dans les seules cellules qui réagissent par inhibition. Ce qui est vrai pour l'adrénaline est vrai pour l'excitation sympathique adrénergique. L'influx nerveux est toujours le même, la substance libérée est toujours l'adrénaline, mais l'effet périphérique peut être blanc ou noir; inhibition ou excitation, selon qu'il y a ou qu'il n'y a pas de facteur adrénoxinant actif. »

IX. — La transformation de l'adrénaline en pigments

L'adrénaline est donc vraisemblablement inactivée dans l'organisme par des processus d'oxydation. Mais ces processus sont divers. Sous l'influence des oxydases, elle aboutit à la formation d'adrénochrome; sous l'influence de l'amino-oxydase, la chaîne latérale de l'adrénaline est transformée. Les produits dérivés obtenus par ces processus n'ont plus aucune activité physiologique (Malafaya [139], Blaschko, Richter et Schlossmann [33]), mais sous l'influence du facteur adrénoxinant de Bacq, l'adrénaline peut donner naissance à un dérivé possédant une activité physiologique considérable exactement inverse de celle de l'hormone.

Une autre éventualité d'évolution se présente encore : la formation de pigments par oxydation.

L'obtention des mélanines est facile à partir de la tyrosine. On considère habituellement que cet acide-aminé est à l'origine de la mélanogénèse. Mais l'oxydation de l'adrénaline, dans certaines conditions, peut conduire également à la formation de ces pigments noirs.

Heirmann [101] a cherché à mettre en évidence ce phénomène chez les Mammifères. Pour lui, l'adrénaline *en circulation dans le sang* ne constitue pas un substratum important dans la formation de la mélanine par les ferments mélanogènes de la peau et des autres tissus. Bloch et Schaff [36] avaient d'ailleurs signalé que leur *dopa-oxydase* est sans action sur l'adrénaline.

Cependant Keilin et Hartree [110] ont signalé l'existence d'un ferment du groupe des catéchol-oxydases, dans les tissus des Vertébrés, capable de conduire jusqu'au stade mélanine. C'est ainsi que des fragments de tissu rénal fraîchement broyés avec du sable oxydent l'adrénaline et déterminent la formation d'un pigment noir.

Enfin, Bennet et Hausberger [25] ont montré que l'adrénaline libérée par l'excitation des terminaisons adrénergiques, ou injectée sous la conjonctive, constitue l'un des corps phénoliques qui concourent à la formation du pigment noir de l'iris chez le Lapin.

X. — La question de l'élimination urinaire de l'adrénaline

Quelques auteurs ont pensé que l'adrénaline qui n'a pas été transformée pouvait s'éliminer telle quelle dans les urines. Ainsi, Viale, en 1933, entreprenant une recherche systématique de l'adrénaline dans les humeurs de l'organisme à l'aide de sa technique de dosage [190], signale la présence de l'hormone dans les urines de sujets en bonne santé. Pour lui, il existerait une excrétion normale de l'adrénaline dans les urines.

Hess [103] (1934) et Domenici [64] (1935) se sont élevés contre cette conception. La réaction de Viale effectuée dans les urines n'est pas spécifique de l'adrénaline. C'est à la présence de phénols et d'indole qu'est due la réduction du réactif.

Il semble donc que l'on puisse admettre aujourd'hui qu'il n'y ait pas d'élimination urinaire de l'adrénaline.

*
**

La biochimie et la physiologie de l'adrénaline présentent encore aujourd'hui un aspect bien complexe. Les faits expérimentaux faciles à interpréter sont rares et les hypothèses nombreuses. Nous avons constaté, au cours de cette brève

étude historique, que les difficultés rencontrées par les chercheurs étaient dues bien souvent à l'imperfection des techniques de dosage utilisées; aussi pensons-nous que l'attention des auteurs mériterait d'être attirée par des points de détail de ces techniques, tel que le choix du déféquant par exemple.

Au cours de nos recherches personnelles sur cette intéressante question, nous avons eu l'occasion de mettre en évidence le rôle primordial joué par divers facteurs dans le dosage de l'adrénaline. Nos travaux nous ont fait admettre par la suite l'existence d'une substance adrénalinogène dans le sang.

L'étude des facteurs jouant un rôle dans le dosage de l'adrénaline, la localisation et les propriétés de la substance adrénalinogène font l'objet de la présente thèse.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

CHAPITRE PREMIER

Sur la propriété que possède l'acide trichloracétique de fixer le taux de l'adrénaline dans le sang.

Au cours de notre étude historique, nous avons particulièrement insisté sur l'importance primordiale jouée par les conditions expérimentales dans le dosage de l'adrénaline.

Quelques essais préliminaires que nous ne rapportons pas ici nous avaient permis de soupçonner dans le sang l'existence d'une substance adrénalinogène; nous avions remarqué, en effet (Whitehorn [198] et Shaw [172] avaient d'ailleurs signalé ce point), que si le dosage de l'adrénaline dans le sang n'était pas effectué très rapidement, le taux de l'adrénaline s'élevait considérablement.

De l'adrénaline prenait-elle naissance pendant que l'on effectuait le dosage ?

Nous avons d'abord cherché à préciser le rôle de l'acide trichloracétique à 10 p. 100 utilisé comme déféquant dans la technique de Shaw, en faisant varier au cours de nos dosages de l'adrénaline le temps écoulé entre la prise de sang et la défécation, d'une part, et, d'autre part, entre la défécation et le dosage proprement dit.

Pour cela, nous avons opéré ainsi :

Première série d'essais

On pratique chez l'homme une ponction veineuse au pli du coude, sans garrot, le plus rapidement possible. Le sang

est alors placé dans une capsule. A l'aide d'une pipette, on verse dans chaque tube d'une série de quatre un volume déterminé et égal de sang (3 à 5 cm³ en général) (*).

On pratique alors sur chacun de nos échantillons le dosage de l'adrénaline en utilisant la technique de Shaw que nous avons décrite dans la première partie de notre travail (voir p. 14).

Une minute après le début de la ponction, nous ajoutons à chacun de nos tubes un volume égal au volume du sang du réactif déféquant (solution d'acide trichloracétique à 10 p. 100) ; nous laissons en repos vingt minutes le tube n° 1, une heure le tube n° 2, une heure et demie le tube n° 3 et deux heures le tube n° 4 avant d'effectuer le dosage proprement dit.

Nos résultats sont rassemblés dans le tableau I.

TABLEAU I

N° DES TUBES	TEMPS ÉCOULÉ ENTRE L'ADDITION D'ACIDE TRICHLORACÉTIQUE ET LE DOSAGE	TENEUR DU SANG EN ADRÉNALINE (EN γ PAR CM³)
1	20 minutes	0,07
2	1 heure	0,06
3	1 heure 1/2	0,08
4	2 heures	0,06

Deuxième série d'essais

Nous avons effectué ensuite une deuxième expérience identique à la précédente et pratiquée sur le même sang;

(*) On peut effectuer facilement ces opérations avant que ne s'opère la coagulation (nous n'avons jamais ajouté d'anticoagulants).

mais, cette fois, l'addition d'acide trichloracétique a été effectuée trente minutes (au lieu d'une minute) après la prise de sang.

Les résultats que nous avons obtenus dans cet essai sont rassemblés dans le tableau II.

TABLEAU II

N° DES TUBES	TEMPS ÉCOULÉ ENTRE L'ADDITION D'ACIDE TRICHLORACÉTIQUE ET LE DOSAGE	TENEUR DU SANG EN ADRÉNALINE (EN γ PAR CM^2)
1	20 minutes	0,15
2	1 heure	0,17
3	1 heure 1/2	0,12
4	2 heures	0,17

Interprétation des résultats

Ces deux séries d'essais montrent tout d'abord qu'une fois le réactif déféquant ajouté, le temps écoulé entre l'addition de ce réactif et la pratique du dosage n'a pas d'influence notable. Nous constatons, en effet, qu'aux erreurs d'expérience près, la teneur en adrénaline est la même quel que soit le temps écoulé entre l'addition de l'acide trichloracétique et le dosage proprement dit.

Conclusion du chapitre premier

Il semble donc que l'acide trichloracétique possède la propriété de rendre fixe le taux de l'adrénaline.

Si nous comparons maintenant les résultats obtenus dans nos deux séries d'expériences, nous sommes frappé de

constater que, dans le second essai, le taux de l'adrénaline sanguine est près de trois fois plus élevé que dans le premier essai. Or, dans le second essai, il s'est écoulé une demi-heure (au lieu d'une minute) entre la prise de sang et la défécation.

De l'adrénaline est-elle apparue au cours de ce temps ?

Nous avons cherché à préciser ce phénomène dans le chapitre suivant.

CHAPITRE II

Adrénalinophanérèse, existence probable dans le sang d'une substance adrénalinogène

Dans nos recherches exposées dans le chapitre précédent, nous avons constaté qu'au cours du temps écoulé entre la prise de sang et l'addition du réactif déféquant, le taux de l'adrénaline sanguine semblait augmenter.

Nous avons cherché à préciser le rôle joué par le facteur temps et pour cela nous avons effectué diverses expériences.

Première série d'essais

Dans sept tubes, nous plaçons un même volume de sang qui vient d'être prélevé, puis nous ajoutons un volume égal de réactif déféquant (acide trichloracétique à 10 p. 100) après des temps variables (2 minutes pour le tube n° 1, 15 minutes pour le tube n° 2, 30 minutes pour le tube n° 3, 45 minutes pour le tube n° 4, 60 minutes pour le tube n° 5, 75 minutes pour le tube n° 6, 90 minutes pour le tube n° 7), puis nous effectuons le dosage de l'adrénaline suivant la technique de Shaw.

Dans le tableau III se trouvent rassemblés les résultats obtenus auxquels correspond le graphique de la figure 1 (voir p. 70).

L'examen de la courbe nous permet de faire d'intéressantes constatations.

Dans une première portion de la courbe, nous trouvons des résultats d'autant plus élevés que le temps écoulé entre la prise de sang et l'addition d'acide trichloracétique est

TABLEAU III

N° DES TUBES	TEMPS ÉCOULÉ ENTRE L'ADDITION DU RÉACTIF DÉFÉQUANT ET LE DOSAGE	TENEUR DU SANG EN ADRÉNALINE (EN γ PAR CM^3)
1	2 minutes	0,03
2	15 —	0,06
3	30 —	0,10
4	45 —	0,11
5	60 —	0,12
6	75 —	0,14
7	90 —	0,13

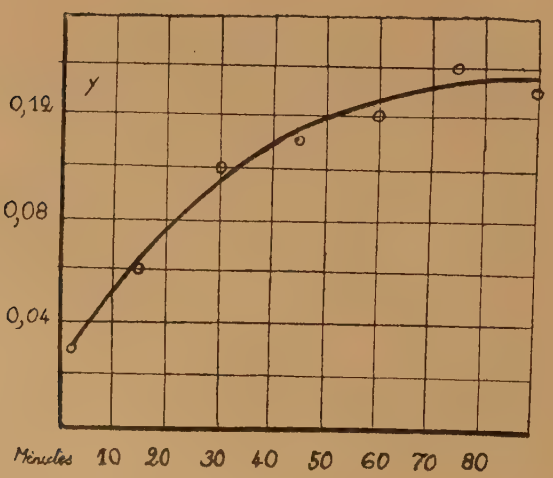


FIG. 1.

Courbe représentative des variations du taux de l'adrénaline (en γ par cm^3) en fonction du temps (en minutes) écoulé entre la ponction veineuse et la défécation.

grand. Puis, dans une seconde partie, le taux tend à se stabiliser.

Nous n'avons pas voulu tirer des conclusions sur la cause de ce phénomène avant de vérifier ces premiers résultats par une nouvelle série d'essais.

Deuxième série d'essais

L'expérience précédente, effectuée sur sept échantillons du même sang, est difficile à réaliser en raison du volume de sang nécessaire et en raison également des multiples manipulations que demande le dosage de l'adrénaline.

Aussi, dans cette seconde série d'essais, nous avons effectué quatre expériences différentes portant chacune sur trois ou quatre échantillons du même sang seulement. Les résultats que nous avons obtenus se trouvent rassemblés dans le tableau IV.

TABLEAU IV

TEMPS ÉCOULÉ ENTRE LA PRISE DE SANG ET L'ADDITION D'ACIDE TRICHLORACÉTIQUE	TENEUR EN ADRÉNALINE DU SANG (EN γ PAR CM^3)			
	EXP. N° 1	EXP. N° 2	EXP. N° 3	EXP. N° 4
1 minute	0,02	»	0,03	»
2 —	»	0,02	»	»
10 —	0,06	»	»	0,08
15 —	»	»	»	»
25 —	»	0,10	»	»
30 —	0,09	»	0,11	»
60 —	»	0,16	»	0,11
90 —	0,11	»	»	»
5 heures	»	»	0,14	0,08
30 —	»	»	»	0,12

Les chiffres obtenus dans cette seconde série d'essais corroborent ceux de la première partie.

Nous avons enfin voulu savoir si ces constatations que nous venions de faire en utilisant du sang humain étaient susceptibles d'être généralisées aux animaux et, à cet effet, nous avons effectué sur le sang de Lapin une troisième série d'essais.

Troisième série d'essais

Chez le Lapin, nous n'avons pas pratiqué de ponction, mais nous avons effectué un égorgement par surprise.

La suite des opérations est exactement la même que celle décrite à propos du sang humain. Notons toutefois que nos essais ont été rendus plus délicats, le temps de coagulation de sang de Lapin étant très court.

Nous avons effectué trois expériences, dans le tableau V se trouvent les résultats que nous avons obtenus.

TABLEAU V

N°	TEMPS ÉCOULÉ ENTRE L'ÉGORGEMENT ET L'ADDITION DU RÉACTIF DÉFÉQUANT	TENEUR DU SANG EN ADRÉNALINE (EN γ PAR CM^3)		
		EXP. N° 1	EXP. N° 2	EXP. N° 3
1	2 minutes	0,08	0,10	0,07
2	30 —	0,14	»	»
3	60 —	»	0,14	0,15
4	90 —	0,22	0,18	»

Ces résultats permettent de généraliser au Lapin les constatations faites chez l'Homme.

Interprétation et conclusion du chapitre II

Nous constatons tout d'abord que, dans toutes nos expériences, nous avons toujours trouvé de l'adrénaline dans le sang. En opérant rapidement, nous pouvons en déceler 0,02 à 0,03 γ par cm^3. Ces chiffres sont en parfait accord avec ceux trouvés par Shaw (*).

Nous observons ensuite que, lorsque le sang est extravasé, sa teneur en adrénaline décelable par la technique de Shaw augmente avec le temps (pendant une heure un quart environ), puis reste à peu près constante.

Nous ne remarquons pas une diminution nette de la teneur en adrénaline, lorsque celle-ci a atteint sa valeur la plus élevée, et après trente-deux heures et même soixante heures, l'adrénalinémie se maintient à la même valeur. Cette constatation qui montre que le sang protège l'adrénaline contre toute oxydation est en parfait accord avec les résultats des recherches de Langlois, qui avait montré qu'il suffisait d'ajouter du sang à un extrait surrénal pour que ce dernier puisse conserver son activité pendant quarante minutes. Embden et Furth, puis plus tard Bain, Baunt et Suffolk [18], ont mis en évidence, à l'aide d'élégantes expériences, le pouvoir protecteur du sang vis-à-vis de l'adrénaline.

Il est donc un fait qui, à notre connaissance, n'avait pas été encore étudié : c'est l'accroissement de la teneur en adrénaline du sang extravasé avec le temps. Il se produit donc une véritable adrénalinophanérèse, qui nous fait supposer qu'il existe dans le sang une substance adrénali-

---

(*) Le fait d'avoir trouvé, dans toutes nos expériences, de l'adrénaline dans le sang ne nous permet pas d'affirmer que ce tissu contienne, dans des conditions physiologiques normales, de l'adrénaline. Il est connu, en effet, que les émotions peuvent déclencher une sécrétion adrénalinique. Lehmann et Michaelis [128, 129] ont décrit le « *réflexe ergotrope* » : il suffit à un Homme de plonger les mains dans de l'eau froide pour déclencher cette sécrétion qui se produirait même chaque fois qu'un sujet *se prépare* à faire un effort.

nogène qui se décompose *in vitro* en libérant peu à peu l'adrénaline.

Mais un nouveau problème se pose alors. Où se trouve cette substance ? Dans le plasma ? Dans les globules ? C'est pour essayer de répondre à ces questions que nous avons effectué les expériences décrites dans le chapitre III.

CHAPITRE III

Sur la localisation de la substance adrénalinogène dans le sang

Dans le chapitre précédent, nous avons mis en évidence l'existence dans le sang d'une substance adrénalinogène.

Nous nous sommes demandé si cette substance était uniformément répartie dans le sang total, si elle était en solution dans le plasma ou fixée aux éléments figurés.

Pour résoudre ce problème, nous avons étudié séparément les modifications de la teneur en adrénaline *in vitro* du plasma d'une part et des éléments figurés d'autre part en fonction du temps.

Première série d'essais

Dans un premier essai, nous avons soumis du sang à la contrifugation pendant dix minutes (6.000 tours par minute), immédiatement après son prélèvement (*). Nous avons recueilli le sérum surnageant que nous avons réparti en deux parts égales 1 et 2, tandis que le culot contenant les globules était éliminé.

Dans la première part, nous avons effectué immédiatement l'addition d'acide trichloracétique, tandis que dans

(*) La centrifugation est commencée avant que la coagulation ne se soit amorcée. Dans ces conditions, le fibrinogène, en se coagulant, forme un gâteau blanchâtre au fond du tube et il est très facile, si on le désire, de le séparer des hématies.

la seconde part cette addition n'a été effectuée que trente minutes plus tard.

Le dosage de l'adrénaline est alors pratiqué sur chaque échantillon. Nous avons trouvé 0,10 γ par cm³ pour le tube n° 1 et 0,09 γ pour le tube n° 2. Nous pouvons donc conclure, qu'aux erreurs d'expérience près, les résultats sont identiques dans les tubes 1 et 2.

Un second essai comparable au premier, sur le sang d'un autre sujet, a confirmé ce résultat (0,08 γ pour le tube n° 1 et 0,09 γ pour le tube n° 2).

Ces expériences nous permettent de conclure que dans le plasma sanguin il n'existe pas de substance adrénalinogène. Celle-ci se trouverait dans les globules, ainsi que le montrent les essais suivants.

Deuxième série d'essais

En vue de montrer la présence éventuelle de la substance adrénalinogène dans les globules, nous avions pensé, dans cette nouvelle série d'essais, pouvoir pratiquer l'hémolyse d'un culot globulaire à l'aide d'une solution de saponoside Merck à 10 p. 100, mais les recherches que nous avons entreprises avec cette substance ont échoué, car au pH auquel nous opérons (8,5), l'alumine adsorbe les saponosides en faible quantité, et ces derniers, réduisant intensément le réactif arsénomolybdique utilisé dans la méthode de Shaw, faussent le résultat de nos dosages. Nous avons donc opéré en utilisant l'éther comme substance hémolysante.

Nous avons placé dans deux tubes à centrifuger, 1 et 2, un même volume de sang que nous avons soumis à la centrifugation pendant dix minutes. Après élimination du sérum, chaque culot globulaire a été traité par l'éther (VIII gouttes par cm³) en agitant, puis additionné d'eau distillée afin de ramener le volume de l'ensemble au volume initial de sang.

Après agitation rapide, on ajoute au tube n° 1 un volume égal de solution d'acide trichloracétique à 10 p. 100; le tube n° 2 ne reçoit ce réactif qu'après trente minutes. Le dosage de l'adrénaline est alors pratiqué dans les deux cas. Nous avons trouvé 0,11 γ d'adrénaline par cm^3 dans le tube n° 1 et 0,14 γ dans le tube n° 2. (La même expérience répétée une seconde fois confirme ce résultat.)

Cette expérience permet de conclure que la substance adrénalinogène dont nous avons supposé l'existence dans le sang total se trouverait fixée aux globules (*).

Cette fixation particulière sur les globules n'est pas surprenante lorsqu'on examine les conclusions de certains auteurs :

En 1930, Gedroye et Koskowski [88] ont pu montrer qu'*in vitro* comme *in vivo* les globules rouges du sang étaient capables d'absorber certaines substances et notamment l'adrénaline. Quelques années plus tard, M^lle^ Cahen [44] a fait les mêmes constatations.

En 1932, Baku [20], à la suite d'intéressantes recherches, avait été amené à conclure qu'il est fort probable que dans l'organisme l'adrénaline circule fixée aux globules rouges. Cette conception avait parue confirmée par les travaux de Viale [190], de Crocetta [53], de Kuczarow [119], puis de Bross et Kubikowski [43] qui ont signalé que les hématies contiennent plus d'adrénaline que le plasma.

A la suite de toutes ces recherches et des nôtres, on peut donc conclure que la substance adrénalinogène se trouve fixée aux hématies.

Si les circonstances ne nous avaient pas obligé à mettre

(*) Remarquons que cette substance adrénalinogène a résisté à l'hémolyse. Nous avons confirmé cette constatation en effectuant des dosages comparatifs dans du sang total non hémolysé et du sang hémolysé (par l'éther). Les résultats que nous avons obtenus ont été tout à fait parallèles. Ceci n'est pas du tout étonnant quand on connaît l'action de l'éther sur les hématies : l'éther en solution dans l'eau provoque l'hémolyse, mais laisse intacts les stromas globulaires (M^lle^ Faure [76, 77]). Si la substance adrénalinogène fait partie de ces stromas, elle peut donc résister à l'hémolyse provoquée par l'éther.

un terme momentané à notre travail, il nous eût été fort agréable de rechercher à quel constituant des hématies était fixée l'adrénaline.

Nous sommes obligé de reporter ces recherches à d'autres temps, mais en nous inspirant de ces résultats et des recherches antérieures aux nôtres, nous allons essayer, dans le prochain chapitre, d'émettre une hypothèse sur la nature de cette substance adrénalinogène et sur le cycle de l'adrénaline dans l'organisme.

CHAPITRE IV

Hypothèses sur la nature de la substance adrénalinogène du sang et sur le cycle de l'adrénaline dans l'organisme.

Dans les chapitres précédents, nous avons montré que les globules rouges du sang contiennent probablement une substance adrénalinogène.

A la lumière de nos recherches personnelles et de celles de nombreux auteurs, nous allons essayer d'émettre une hypothèse sur la nature de cette substance adrénalinogène.

On admet aujourd'hui que le stroma globulaire est formé par une enveloppe contenant l'hémoglobine; à la surface de cette enveloppe se trouverait une couche monomoléculaire de lipides (Dervichian et Machebœuf [58]). On a cru pendant un certain temps que ces substances étaient à l'état libre, mais de récents travaux mettant en évidence l'action de l'éther sur les hématies (M[lle] Faure [76 et 77]) semblent laisser prévoir qu'il n'en est rien. Il semble possible de concevoir que peut-être ces lipides se trouvent liées à des protides pour former des cénapses lipidoprotéiques du type de celles que l'on a pu isoler du sérum (Machebœuf [138]).

D'autre part, l'adrénaline semble posséder une affinité particulière pour les lipides (Abelous [7]). Raab [158], tout récemment (1941), aurait confirmé ce fait et croit à l'existence dans le sang et les tissus d'une combinaison entre des stérols, notamment l'hormone corticosurrénale, avec l'adrénaline.

Il nous semble fort possible que l'adrénaline soit fixée à la couche monomoléculaire de lipides qui constituent l'enveloppe des hématies. Nous pourrions admettre, pour concilier la conception de Raab avec le résultat de nos expériences, que l'hormone de la glande corticosurrénale fasse partie de cette couche lipidique des hématies. C'est à cette hormone que serait fixée l'adrénaline. Le complexe hormone corticosurrénale-adrénaline serait vraisemblablement lié lui-même à des constituants de nature protidique, réalisant ainsi une véritable cénapse lipido-protéidique. Sous des influences variées, cette substance perdrait ses forces de cohésion et l'adrénaline libérée passerait en solution dans le plasma où elle jouirait de toutes ses propriétés pharmacodynamiques.

L'ensemble de cette hypothèse permet d'interpréter facilement les expériences qui ont conduit Danielopolu et Marcou [54, 55, 56] à soupçonner l'existence d'*un complexe adrénalinique* dans le sang et les tissus.

De même, elle jette un jour nouveau sur les expériences de Abelous. Cet auteur a montré que l'adrénaline est fixée aux lipides du cortex sous forme d'un complexe facilement dissociable. Il semble possible d'admettre que cette dernière substance soit encore le complexe adrénaline-hormone corticosurrénale.

De cette façon, la doctrine du fonctionnement indépendant de la glande corticale et de la glande médullaire n'est pas attaquée. C'est bien la médullaire seule qui sécrète l'adrénaline, c'est bien le cortex seul qui élabore l'hormone corticale. Il est concevable même que chez des Vertébrés inférieurs comme les Sélaciens, où les deux glandes sont anatomiquement distinctes et séparées, les deux hormones n'entrent pas en combinaison, faute de se rencontrer, en quelque sorte. Mais lorsque les conditions anatomiques sont différentes, cette combinaison se produit. On conçoit qu'il doit en exister une quantité importante dans le cortex surrénal. Il est possible que Abelous, dans les conditions

très spéciales où il s'est placé, ait réussi à rompre le complexe et à libérer ainsi une quantité notable d'adrénaline. Dans d'autres conditions, et lorsque le dosage est effectué immédiatement après la mort de l'animal, le complexe n'est pas rompu et l'adrénaline ne peut réduire les réactifs chimiques. Si le dosage est effectué tardivement après la mort, l'autolyse a pu détruire une petite quantité de la combinaison hormonale, les expérimentateurs ont pu caractériser des traces d'adrénaline.

Dans l'état actuel de nos connaissances, une telle hypothèse peut sembler bien hardie. Cependant, nous croyons que sous cette forme elle peut être très utile pour susciter de nouvelles recherches, pour interpréter de nouvelles expériences. Nous espérons que les quelques résultats que nous avons apportés et cette hypothèse contribueront à éclaircir le problème complexe de la biochimie de l'adrénaline.

CONCLUSIONS

Si la constitution et les propriétés chimiques de l'adrénaline, hormone de la glande médullosurrénale, sont aujourd'hui parfaitement connues, il n'en est plus de même de ses propriétés physiologiques, de nombreux problèmes de sa biochimie restent encore bien obscurs.

Parmi ces problèmes, celui de l'état physico-chimique sous lequel se trouve l'adrénaline dans le sang circulant a retenu notre attention.

Après avoir rappelé, dans notre travail, les principales propriétés, l'origine et la destinée de l'adrénaline, nous avons exposé nos recherches personnelles. Les résultats que nous avons obtenus nous permettent d'émettre les conclusions suivantes :

1° Il existe probablement dans le sang une substance adrénalinogène qui se décompose en libérant de l'adrénaline dès que le sang est extravasé. Ainsi le taux de l'adrénaline s'accroît en fonction du temps écoulé entre la ponction et la pratique du dosage. Ce taux atteint un maximum en soixante-quinze minutes environ (adrénalinophanérèse).

2° Lorsque ce maximum est atteint, la teneur en adrénaline reste constante, contrairement à ce que l'on observe dans des solutions d'adrénaline abandonnées à elles-mêmes. Le sang constitue donc un excellent milieu de conservation pour l'adrénaline.

3° L'acide trichloracétique à 10 p. 100 utilisé comme

déféquant dans la méthode de Shaw est très recommandable. Il possède en effet la propriété de stabiliser au cours de son accroissement le taux de l'adrénaline du sang auquel on l'ajoute. Une fois l'acide trichloracétique ajouté au sang, l'adrénalinémie est stabilisée.

4° La substance adrénalinogène, dont nous avons démontré l'existence, se trouve fixée aux globules rouges, le plasma en est totalement dépourvu.

5° La destruction globulaire par hémolyse n'enlève pas à cette substance ses propriétés adrénalinogènes.

Nous avons enfin émis une hypothèse sur l'état de l'adrénaline dans le sang circulant.

A la lumière des nombreuses recherches effectuées dont il est fait mention dans notre travail, et des résultats que nous apportons, nous croyons pouvoir résumer de la façon suivante le cycle de l'adrénaline dans l'organisme :

L'adrénaline prendrait naissance à partir de la tyrosine. Cet acide-aminé oxydé se transformerait en dioxyphénylalanine. Cette substance décarboxylée dans le rein serait finalement méthylée dans la médullosurrénale, aboutissant ainsi à la synthèse de l'adrénaline.

Cette adrénaline, aussitôt son élaboration, serait sans doute mise en réserve dans la médullosurrénale sous la forme d'une combinaison labile la masquant aux réactifs chimiques. Sous l'influence de facteurs variés, elle pourrait être libérée et passer dans le sang des capillaires glandulaires.

Amenée au niveau des cellules du cortex surrénal, elle serait fixée par l'hormone corticale. Le complexe ainsi formé s'entreposerait en partie dans le cortex, l'autre partie se fixerait peut-être au stroma des hématies en formant un ensemble facilement décomposable.

Entraîné dans la circulation générale, le complexe adrénalinogène pourrait, sous des influences diverses, libérer l'adrénaline qui se trouverait alors en solution dans le plasma, à l'état libre. Elle jouirait ainsi de toutes ses

propriétés pharmacodynamiques au niveau des organes réceptifs.

Sur la majorité des organes l'adrénaline agirait directement sous cet état et provoquerait des réactions d'excitation.

Au contraire, au niveau de quelques organes : bronches, artères coronaires, etc., qui contiennent un *facteur adrénoxinant,* l'adrénaline subirait une oxydation spéciale la transformant en adrénoxine. Cette substance ne se manifesterait que par des effets d'inhibition.

Après avoir joué un rôle dans l'organisme, l'adrénaline serait inactivée par des mécanismes d'oxydation et l'adrénaline aboutirait finalement à la production de mélanines (mélanines de l'iris, notamment).

De nombreux points de ce cycle sont purement hypothétiques et demanderaient à être précisés.

Nous espérons que des temps meilleurs nous donneront la possibilité de nous attacher de nouveau à cet intéressant problème qui touche à la fois les domaines de la biophysique, de la biochimie et de la physiologie.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen,*

R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon à imprimer :

Le Président,

R. FABRE.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 7 Février 1945.

Le Recteur,

A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abderhalden et Gelhorn. — Weitere Versuche zur Kenntnis der Adrenalinwirkung. *Pfluger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1923, **199**, 437.
2. Abelous (J. E.) et Argaud (R.). — Inversion réactionnelle de la substance corticale et de la substance médullaire dans les capsules surrénales abcédées. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, 893.
3. Abelous (J. E.) et Argaud (R.). — Le lieu de fixation de l'adrénaline, substance médullaire ou substance corticale de la glande surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **103**, 129.
4. Abelous (J. E.) et Argaud (R.). — Sur la formation de l'adrénaline dans la glande surrénale. *C. R. Acad. Sc.*, 1931, **193**, 369.
5. Abelous (J. E.) et Argaud (R.). — L'élaboration de l'adrénaline dans la surrénale. *C. R. Acad. Sc.*, 1932, **195**, 338.
6. Abelous (J. E.) et Argaud (R.). — L'élaboration de l'adrénaline dans la glande surrénale. Adrénaline combinée et adrénaline libre; libération de l'adrénaline. *C. R. Acad. Sc.*, 1934, **199**, 318.
7. Abelous (J. E.) et Argaud (R.). — L'élaboration de l'adrénaline dans la glande surrénale, rôle des lipides et des lipoïdes dans la formation de l'adrénaline. *C. R. Acad. Sc.*, 1934, **199**, 535.
8. Abelous (J. E.), Soulié (A.) et Toujan (G.). — Dosage colorimétrique de l'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.*, 1905, **58**, 301.
9. Bacq (Z. M.). — La réaction de Viale pour la caractérisation de l'adrénaline dans les liquides biologiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **110**, 564.
10. Bacq (Z. M.). — Oxidation of adrenaline *in vivo*. *Journ. of Physiol.*, 1936, **87**, 87 P.
11. Bacq (Z. M.). — Nerfs cholinergiques, nerfs adrénergiques. Kongressbericht Zurich, 1938. Internat. Physiologen-Kongress.
12. Bacq (Z. M.). — « Adrenoxine », its production from adrenaline and its action. *Journ. of Physiol.*, 1938, **92**, 28.

13. Bacq (Z. M.). — Recherches sur l'adrénoxine. Les inhibiteurs de l'adrénoxine. *Arch. intern. de Physiol.*, 1940, **50,** 141.
14. Bacq (Z. M.) et Heirman (P.). — Une interprétation nouvelle des effets inhibiteurs de l'adrénaline. *Ann. Physiol.*, 1938, **14,** n° 3.
15. Bacq (Z. M.) et Heirman (P.). — Recherches sur l'adrénoxine. Le facteur « adrénoxinant » de certains tissus de Vertébrés. *Arch. intern. de Physiol.*, 1940, **50,** 129.
16. Bacq (Z. M.) et Heirman (P.). — Recherches sur l'adrénoxine. Discussion générale des faits acquis. *Arch. intern. de Physiol.*, 1940, **50,** 153.
17. Bailly (O.). — Application de la réaction de Denigès-Grimbert-Lecrère à la caractérisation et au dosage de l'adrénaline dans les poudres de surrénales. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1924, **30,** 404.
18. Bain (W. A.), Baunt (W. E.) et Suffolk (S. F.). — The inactivation of adrenaline by blood *in vitro*. *Journ. of Physiol.*, 1936, **87,** 8 P.
19. Balaba (J. T.). — Fixation de l'adrénaline par diverses protéines, lipides et le muscle. D'après *Platz. Utschen. Med.*, 1936, p. 233.
20. Baku (N.). — *In Indian Journ. Med. Research*, 1932, **19,** 877.
21. Banga (I.). — Über Eisen und Kupfer-Komplexe. Der Eisen Catechol-Komplexe. *Hoppe Seyler's Zeitschr.*, 1938, **254,** 165.
22. Barker (J. H.), Eastland (C. J.) et Evers (N.). — Colorimetric determination of adrenaline in suprarenal gland extracts. *Biochem. Journ.*, 1932, **26,** 2129.
23. Batelli (F.). — Dosage colorimétrique de la substance active des cellules surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1902, **54,** 571.
24. Bayer (G.). — L'inactivation physiologique de l'adrénaline. D'après *Wien. Klin. Wochschr.*, 1936, 49-19.
25. Bennet (G. A.) et Hausberger (F. X.). — Uber der Einfluss des Adrenalins auf den Pigmentgehalt der Iris bei neurogener experimenteller Heterochromie. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1936, **188,** 40.
26. Bertrand (G.). — Sur les rapports qui existent entre la constitution chimique des composés organiques et leur oxydabilité sous l'influence de la laccase. *Bull. Soc. Chim. France*, 1896, **15,** 791.
27. Bertrand (G.). — Sur une nouvelle oxydase ou ferment soluble oxydant d'origine végétale. *Bull. Soc. Chim. France*, 1896, **15,** 793.
28. Bertrand (G.). — Sur l'intervention du manganèse dans les oxydations provoquées par la laccase. *C. R. Acad. Sc.*, 1897, **124,** 1032.
29. Binet (L.) et Weller (G.). — Détermination de l'adrénaline

dans les glandes surrénales fraîches. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 598.

30. Blaschko (H.). — Amine-oxydase chez *Sepia officinalis*. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **133**, 220.
31. Blaschko (H.), Richter (D.) et Schlossmann (H.). — Adrenaline oxydase. *Journ. of Physiol.*, 1937, **89**, 6 P.
32. Blaschko (H.), Richter (D.) et Schlossmann (H.). — Biological oxidation of adrenaline derivatives. *Journ. of Physiol.*, 1937, 39 P.
33. Blaschko (H.), Richter (D.) et Schlossmann (H.). — The inactivation of adrenaline. *Journ. of Physiol.*, 1937, **90**, 1.
34. Blaschko (H.) et Schlossmann (H.). — *Nature*, 1936, **137**, 110.
35. Blaschko (H.) et Schlossmann (H.). — Inactivation of adrenaline by phenolases. *Journ. of Physiol.*, 1940, **98**, 130.
36. Bloch et Schaaf. — Pigmentstudien. *Biochem. Zeitschr.*, 1925, **162**, 181.
37. Bloor (W. R.) et Bullen (S. S.). — *Journ. of biol. Chem.*, 1941, **138**, 727.
38. Bonhomme (F.). — Inhibition *in vitro* de l'autoxydation de l'adrénaline par certains liquides biologiques, particulièrement la lymphe. *Arch. intern. de Physiol.*, 1936, **43**, 341.
39. Bonhomme (F.). — Inhibition de l'autoxydation de l'adrénaline par l'humeur aqueuse. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, 110.
40. Bourquelot (E.) et Bertrand (G.). — La laccase dans les champignons. *C. R. Acad. Sc.*, 1895, **121** 783.
41. Bouvet (P.). — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1938.
42. Broun (D.) et Scheiner (H.). — Sur l'état physico-chimique de l'hormone adrénalinique dans le sang. *C. R. Acad. Sc.*, 1935, **201**, 794.
43. Bross (W.) et Kubikowski (P.). — Le pouvoir adsorbant des hématies pour certaines substances en circulation dans le sang, et spécialement pour l'adrénaline : signification biologique de ce phénomène. D'après *Arch. exp. Path. u Pharmakol.*, 1935, **178**, 212.
44. Cahen (A.). — Extraction de l'adrénaline du sang total, des hématies et du plasma, et son dosage. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **127**, 221.
45. Capri (A.). — La distribution et le métabolisme de l'adrénaline dans les surrénales dans diverses conditions expérimentales. D'après *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1932, **7**, 319.
46. Cannon (W. B.) et Rosenblueth (A.). — Studies on conditions of activity in endocrine organs-Sympathine E and sympathine I. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1933, **104**, 557.
48. Cannon (W. B.) et Lissak (K.). — Evidence for adrenaline in adrenergic neurones. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1939, **125**, 765.

49. Chiray (M.), Mollard (H.) et Maschas (H.). — Syndromes digestifs et pathologie neuro-hormonale. 1 vol., Maloine édit., Paris-Montpellier, 1944.
50. Clark (A. J.) et Raventos (J.). — *Journ. exp. of Physiol.*, 1939, **29**, 159.
51. Courtois (J.). — Recherches sur les phosphatases végétales. Thèse doct. Sciences, Paris, 1938.
52. Courtois (J.). — Quelques notions récentes sur la constitution et le rôle physiologique des oxydases. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, **1**, 306.
53. Crocetta (A.). — La présence d'adrénaline dans les hématies. D'après *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1933, **8**, 455.
54. Danielopolu (D.) et Marcou (J.). — Sur le rôle physiologique de l'adrénaline, de la sympathine et de l'acétylcholine. — I. Recherches sur l'état des vaisseaux chez les animaux surrénalectomisés. *Journ. de Physiol. et Path. gén.*, 1939-1940, **37**, 1290.
55. Danielopolu (D.) et Marcou (J.). — Sur le rôle physiologique de l'adrénaline, de la sympathine et de l'acétylcholine. — II. Phénomène de sensibilisation à l'adrénaline. Action sensibilisante de l'adrénaline pour la sympathine et l'acétylcholine. Action sensibilisante de l'acétylcholine pour l'adrénaline et pour la sympathine. Phénomène d'accoutumance à l'adrénaline et à l'acétylcholine. *Journ. de Physiol. et Path. gén.*, 1939-1940, **37**, 1305.
56. Danielopolu (D.) et Marcou (J.). — Sur le rôle physiologique de l'adrénaline, de la sympathine et de l'acétylcholine. — III. Nouvelle conception sur le rôle physiologique de l'adrénaline, de la sympathine et de l'acétylcholine. Mécanisme de régulation locale inter-sympatho-para-sympathique de l'organe terminal. *Journ. de Physiol. et Path. gén.*, 1939-1940, **37**, 1290.
57. Denigès (G.). — Application et extension aux alcaloïdes morphologiques et à l'adrénaline de la réaction apomorphinique de Grimbert-Leclère. *Bull. trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1918, **56**, 185.
58. Dervichian (D.) et Machebœuf (M.). — Sur l'existence d'une couche monomoléculaire de substances lipoïdiques à la surface des globules rouges du sang. *C. R. Acad. Sc.*, 1938, **206**, 1511.
59. Desclaux (P.) et Pacoret (J.). — Corrélation entre la teneur en adrénaline et la morphologie des cellules médullo-surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1941, **135**, 191.
60. Devine (J.). — So-called virtual adrenaline of the supra-renal cortex. *Biochem. Journ.*, 1936, **30**, 1768.
61. Devine (J.). — The chemical determination of adrenaline. *Biochem. Journ.*, 1937, **31**, 545.

62. Devine (J.). — Observations sur la synthèse *in vitro* de l'adrénaline dans des conditions physiologiques. *Biochem. Journ.*, 1940, **34**, 21.
63. Dogliotti (V.) et Crocetta (A.). — L'adrénalinémie pendant l'état puerpéral. D'après *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1933, **8**, 460.
64. Domenici (F.). — Spécificité de la réaction de Viale pour l'étude de l'adrénaline dans les urines. D'après *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1935, **10**, 53.
65. Donini (P.). — Sull' Adrenalina virtuale. *La Ressegna di Clinica, Terapia e Scienze affini*, 1937, **36**, 313.
66. D'Silva (J. L.). — The chemical determination of adrenaline in solution containing protein. *Biochem. Journ.*, 1937, **31**, 2171.
67. Dubouloz (P.) et Hedde (M. F.). — Sur la présence de substances antioxygènes dans les tissus animaux. *Trav. des membres Soc. Chim. biol.*, 1942, **24**, 1037.
68. Dubouloz (P.), Hedde (M. F.) et Rousset (F.). — Sur la présence de substances antioxygènes dans les tissus animaux. — II. Inhibiteurs liposolubles et hydrosolubles. *Trav. des membres Soc. Chim. biol.*, 1943, **25**, 1107.
69. Dubouloz (P.), Hedde (M. F.) et Rousset (F.). — Sur la présence de substances antioxygènes dans les tissus animaux. *C. R. Soc. Biol.*, 1943, **137**, 457.
70. Dubouloz (P.), Hedde (M. F.) et Gasquy (J.). — Sur la présence de substances antioxygènes dans les tissus animaux. — IV. Activité antioxygène des différents tissus. *Trav. des membres Soc. Chim. biol.*, 1943, **25**, 1186.
71. Erdös (T.). — Die Wirkung der Polyphenoloxydase im Tierkörper. *Biochem. Zeitschr.*, 1941, **306**, 153.
72. Euler (U. S. V.). — Dosage de l'adrénaline et de la thyroxine dans le sang. D'après *Arch. exptl. Path. u. Pharm.*, 1933, **171**, 186.
73. Euler (U. S. V.). — Dosage spectrophotométrique de l'adrénaline dans les extraits du cortex surrénal. *Ibid.*
74. Ewins (A.). — Some colour reactions of adrenaline and allied bases. *Journ. of Physiol.*, 1910, **40**, 317.
75. Ewins (A.) et Laidlaw (P.). — The allaged formation of adrenalin from tyrosin. *Journ. of Physiol.*, 1910, **40**, 275.
76. Faure (M.). — Action de l'éther sur les hématies. L'hémolyse par l'éther en solution aqueuse. *C. R. Soc. Biol.*, 1942, **136**, 619.
77. Faure (M.). — Action de l'éther sur les hématies. L'extraction des lipides par un excès d'éther. *C. R. Soc. Biol.*, 1943, **137**, 231.
78. Fleury (P.). — Recherches sur la laccase. Thèse doct. Sciences, Paris, 1924.

79. Fleury (P.) et Campora (C.). — Recherches sur la laccase. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1934, **16**, 1589, 1603, 1608 et 1617.
80. Florence (G.) et Schapira (G.). — Contribution à l'étude de la biochimie de l'adrénaline. — I. Les états de l'adrénaline : étude spectrale en fonction du pH. Détermination des pH spectraux. *Trav. des membres Soc. Chim. biol.*, 1943, **24**.
81. Florence (G.) et Schapira (G.). — Contribution à l'étude de la biochimie de l'adrénaline. — II. Les états de l'adrénaline. Etude spectrale de l'autoxydation de l'adrénaline. *Trav. des membres Soc. Chim. biol.*, 1943, **25**, 1190.
82. Folin (O.), Cannon (W. B.) et Denis (W.). — A new colorimetric method for the determination of epinephrine. *Journ. of biol. Chem.*, 1913, **13**, 477.
83. Fontaine (T.), Huche (J.) et Le Breton (E.). — Sur le renforcement de l'inversion adrénalinique par les aminoacides. *C. R. Soc. Biol.*, 1943, **137**, 201.
84. Frankel (S.) et Allers (R.). — Über eine nesse charakterische Adrenalinreaktion. *Biochem. Zeitschr.*, 1909, **18**, 40.
85. Funk (C.). — The constitution of aminotyrosine and the action of oxydases on some tyrosine derivatives. *Journ. of Chem. Soc.*, 1912, **101**, 1004.
86. Gaddum (J. H.) et Kwiatkowski (H.). — The action of ephedrine. *Journ. of Physiol.*, 1938, **94**, 87.
87. Galifano (S.) et Kertesz (D.). — *Nature*, 1938, **142**, 1036.
88. Gedroye (M.) et Koskowski (W). — Les hématies et l'adsorption de certaines substances nutritives et hormonales, spécialement de l'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **105**, 409.
89. Giordano (C.) et Zeglio (P.). — Adrénaline. — I. Une analyse critique des méthodes biologiques et chimiques de dosage de l'adrénaline dans le sang. *Arch. Sc. méd.*, 1937, **63**, 469.
90. Giordano (C.) et Zeglio (P.). — Adrénaline. — II. Une nouvelle méthode de dosage de l'adrénaline dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien. *Arch. Sc. méd.*, 1939, **67**, 595.
91. Giordano (C.) et Zeglio (P.). — Teneur en adrénaline chez des sujets sains et malades. *Ibid.*
92. Giroud (A.), Desclaux (P.) et Martinet (M.). — Hormone corticale dans les régénérats corticaux. *C. R. Soc. Biol.*, 1943, **137**, 313.
93. Giroud (A.) et Martinet (M.). — Valeur fonctionnelle de la zone fœtale de la cortico-surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 1941, **135**, 1028.
93bis. Giroud (A.), Martinet (M.) et Pacoret (J.). — Absence d'adrénaline dans le cortex surrénal. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1941, **23**, 113.
94. Green (A. J.) et Richter (D.). — Adrenaline and adrenochrome. *Biochem. Journ.*, 1937, **31**, 596.

95. Halle (W.). — Ueber die Bildung des Adrenalins im Organismus. *Hofmeister's Beiträge zur chem. Physiol.*, 1906, **8**, 276.

96. Hare (M. L. C.). — Tyramine oxydase. Á new enzyme system in lines. *Biochem. Journ.*, 1928, **22**, 968.

97. Hartmann (F. A.) et Hartmann (W. E.). — The production of epinephrin by the adrenal cortex. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1923, **65**, 623.

98. Heard. — Thèse, Manchester, 1932.

99. Heard et Raper. — A study of the oxydation of 3 : 4-dihydroxyphenol-N-methylalanine with reference to its possible fonction as a precursor of adrenaline. *Biochem. Journ.*, 1933, **27**, 36.

100. Heirman (P.). — Action de la tyrosinase sur l'oxydation et les effets cardiaques de l'adrénaline et de la tyramine. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 1250.

101. Heirman (P.). — L'adrénaline est-elle, chez les Mammifères, oxydée par les ferments mélanogènes ? *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **126**, 1267.

102. Hermann (H.) et Laflaonière (J.). — Données expérimentales pondérales relatives aux capsules surrénales du Chien. *Journ. Physiol. et Path. gén.*, 1939-1940, **37**, 1261.

103. Hess (M.). — Principes chimiques de la réaction de Viale. *Diagnostica Tec. Lab. (Napoli) (Riv. mensile)*, 1934, **5**, 655.

104. Hiroshi Sato. — The sensitivity of some methods for estimating adrenaline. *Tohoku Exptl. Med.*, 1932, **18**, 463.

105. Holtz (P.) et Heiser (R.). — Fermentativer Abbau von 1-Dioxyphenylalanine (Dopa) durch Niere. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1938, **190**, 178.

106. Holtz (P.), Reingolg (A) et Credner (K.). — Fermentativer Abbau von 1-Dioxyphenylalanine durch Leber und Darm. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1939, **261**, 278.

107. Hueber (E. F.). — Méthode simple de mise en évidence de l'adrénaline dans le sang circulant. D'après *Klin. Wochschr.*, 1940, **19**, 664.

108. Kamala Bhagvat. — Enzyme method for the estimation of adrenaline in suprarenal glands. *Indian Med. Research*, 1938, **25**, 911.

109. Kamala Bhagvat. — Enzyme method for the estimation of adrenaline from suprarenal glands. *Current Sc.*, 1937, **5**, 646.

110. Keilin (D.) et Hartree (E. F.). — Uricase, aminoacidoxydase and xanthine oxydase. *Proc. Roy. Soc. London*, 1936, **119**, 114.

111. Keilin (D.) et Hartree (E. F.). — *Nature*, 1938, **141**, 870,

112. Keilin (D.) et Mann (T.). — *Proc. Roy. Soc. London*, 1938, **125**, 187.
113. Keilin (D.) et Mann (T.). — *Nature*, 1939, **143**, 23.
114. Ken Kure, Takaaki Nakaya, Seiji Murakami et Shigeo Okinaka. — *Proc. Imp. Acad. (Tokyo)*, 1932, **8**, 468.
115. Kohn (H. I.). — Tyramine oxidase. *Biochem. Journ.*, 1937, **31**, 1693.
116. Konschegg (Th.). — Über die Bestimmung der Adrenalinmenge in uebenniesen. *Klin. Wochschr.*, 1931, **10**, 408.
117. Konschegg (Th.) et Monauni (J.). — Détermination du taux de l'adrénaline dans les substances vasopressives. D'après *Zeitschr. Klin. Med.*, 1936, **131**, 99.
118. Kreitmair. — *Arch. f. exp. Path.*, 1934, **176**, 326.
119. Kuczarow (M.). — Der einfluss von Hepain auf die Adrenalinpermeabilität der Erythrocyten. *Klin. Wochschr.*, 1934, **13**.
120. Kubowitz (F.). — Über die chemische Zusammensetzung der Kartoffeloxydase. *Biochem. Zeitschr.*, 1937, **292**, 221.
121. Kubowitz (F.). — Re-Synthese der Phenoloxydase aus Protein und Kupfer. *Biochem. Zeitschr.*, 1938, **296**, 443.
122. Kubowitz (F.). — Spalhing und Re-Synthese der Polyphenoloxydase und der Hämocyanins. *Biochem. Zeitschr.*, 1938, **299**, 32.
123. Kuhn (R.), Hand (D.) et Florkin (M.). — Über die Natur der Peroxydase. *Hoppe-Seyler's Zeitschr.*, 1931, **201**, 255.
124. Langlois (P.). — Du foie comme organe destructeur de la substance active des capsules surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1897, **49**, 571.
125. Lanxade (J.). — Le dosage de l'adrénaline dans les capsules surrénales. Thèse doct. univ. (Pharmacie), Paris, 1936.
126. Lavollay (J.). — L'autoxydation des diphénols, en particulier de l'adrénaline. Thèse doct. Sciences, Paris, 1942.
127. Lavollay (J.) et Neumann (J.). — Activation du système d'oxydation peroxydasique de l'adrénaline par des substances naturelles dérivées de la flavone. *C. R. Acad. Sc.*, 1941, **213**, 193.
128. Lehmann (G.) et Michaelis (H. F.). — Adrenaline und Arbeit. II. *Arb. physiol. angew. Entomol.*, 1943, **12**, 265.
129. Lehmann (G.) et Michaelis (H. F.). — Adrenaline und Arbeit. *Arbeitsphysiologie*, 1943, **12**, 440.
130. Leulier et Gojon. — Sur la teneur en adrénaline des capsules surrénales des différents Mammifères. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **96**, 547.
131. Leulier et Revol. — Sur la localisation de l'adrénaline virtuelle. *C. R. Acad. Sc.*, 1930, **190**, 452.
132. Lissak (K.). — The inhibitory effect of oxydised adrenaline, *Science*, 1938, **88**, 37.

133. Lissak (K.). — Liberation of acetylcholine and adrenaline by stimulating isolated nerves. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1939, **127**, 263.

134. Loebl (K.). — *Wien. Klin. Wochschr.*, 1936, **49**, 651.

135. Loewi (O.). — Quantitative und qualitative Untersuchungen über den Sympathicusstoff. *Pflüg. Arch.*, 1936, **237**, 504.

136. Lutz et Wymann. — The chromophil tissue and interrenal bodies of clasmobranches and the occurence of adrenin. *Journ. of experiment. Zool.*, 1927, **47**, 295.

137. Machiarulo (O.). — Teneur en adrénaline et en sucre du sang fœtal. D'après *Arch. Gynköl.*, 1935, **159**, 349.

138. Macheboeuf (M.). — Recherches sur les stérols, les lipides et les protéides du sérum et du plasma sanguin. Thèse doct. Sciences, Paris, 1928.

139. Malafaya Baptista (A.). — Inactivação da adrenalina no organismo. Lisbonne, 1938.

140. Malafaya Baptista (A.). — Inactivation de l'adrénaline par quelques composés à fonction aldéhyde (méthylglyoxal-aldéhyde glycérique). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 1118.

141. Mann (T.) et Keilin (D.). — *Proc. Roy. Soc.*, 1939, B. **126**, 303.

142. Marquardt (P.). — Signification de l'oxydation de l'adrénaline en quinone. *Zeitschr. ges. exp. Med.*, 1940, **107**, 179.

143. Masayuki Okagawa et Hidemi Ichitsubo. — Oxidation and reduction of adrenaline in the body. *Japan Journ. Med. Sc.*, IV, *Pharmacol.*, **8**, n° 3; et *Proc. Japan Pharmacol. Soc.*, 1935, **9**, 155.

144. Mazocco et Molinelli. — Sur la prétendue existence d'une adrénaline virtuelle dans les surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 1001.

145. Minoru Hatano. — Adrenaline estimates obtainable by some methods chemical and biological, in the extract of barine suprarenal medulla. *Tohoku Journ. exptl. Med.*, 1936, **29**, 307.

146. Mouriquand (G.) et Leulier (A.). — L'adrénaline existe-t-elle à l'état libre dans les capsules surrénales fraîches ? *C. R. Acad. Sc.*, 1926, **183**, 1353.

147. Mouriquand (G.) et Leulier (A.). — Sur la teneur des surrénales en adrénaline chez le Cobaye privé en vitamine C. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **96**, 548.

148. Mouriquand (G.) et Leulier (A.). — Le rapport calcium-phosphore de la genèse du rachitisme expérimental et du rachitisme humain. *C. R. Acad. Sc.*, 1934, **199**, 208.

149. Mouriquand (G.) et Leulier (A.). — Un problème de l'histo-physiologie de l'adrénaline : la question de l'adrénaline masquée. *Bull. Histol. appl., Physiol. path., Tech. microsc.*, 1937, **14**, 65.

150. Nikolajeff (1924). — Cité par Schuler et Wiedermann dans *Hoppe-Seyler's Zeitschr.*, 1935, **233**, 245.
151. Paget (M.). — Etude sur l'adrénaline des surrénales. Lille, 1931.
152. Paget (M.). — Réalité, nature, localisation de l'adrénaline « virtuelle ». *Journ. Pharm. et Chim.*, 1931, **13**, 617.
153. Paget (M.). — Existence, nature et localisation de l'adrénaline « virtuelle ». *Ibid.*
154. Paget (M.) et Loheac. — Le dosage de l'adrénaline dans les capsules surrénales. *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1928, **8**, 159.
155. Paget (M.) et Loheac. — Technique de la recherche de l'adrénaline dans les capsules surrénales humaines après la mort. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **98**, 1421.
156. Pozzi (M.). — Contribution à l'étude de la tyrosine et de ses dérivés naturels. Thèse doct. univ. (Pharmacie), Lyon, 1934.
157. Pugh et Quastel. — Oxidation of aliphatic amines by brain and other tissues. Oxidation of amines by aminal tissues. *Biochem. Journ.*, 1937, **31**, 286 et 2306.
158. Raab (W.). — Mise en évidence et détermination chimique de composés d'origine cortico-surrénale dans le sang. *Endocrinol.*, 1941, **28**, 325.
159. Raab (W.). — Répartition des hormones « adrénalino-corticales » dans les tissus du rat soumis à des conditions normales et expérimentales. *Endocrinol.*, 1941, **29**, 126.
160. Raoul (Y.). — Contribution à l'étude biochimique de l'hordénine. Thèse doct. Sciences, Paris, 1936.
161. Raper (H. S.). — Tyrosinase. *Ergebn. Enzymforsch.*, 1932, **1**, 270.
162. Rees (H. G.). — *Quart. Journ. Pharm. Pharmacol.*, 1936, **9**, 659.
163. Reiser Mario. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1938, **190**, 384.
164. Richter (D.). — The action of inhibitors on the catechol oxidase of potatoes. *Biochem. Journ.*, 1934, **28**, 901.
165. Richter (D.). — Adrenaline and amine oxidase. *Biochem. Journ.*, 1937, **31**, 2022.
166. Richter (D.). — Elimination of amines in man. *Biochem. Journ.*, 1938, **32**, 1763.
167. Richter (D.) et Blaschko (H.). — Oxidation product of adrenaline. *Journ. of Chem. Soc.*, 1937, 601.
168. Richter (D.) et Tingey (A. H.). — Amine oxidase and adrenaline. *Journ. of Physiol.*, 1939, **97**, 265.
169. Sanders (E.). — Ueber Hemmungselfekte oxydierten Adrenalins. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1939, **193**, 572.
170. Santa (N.). — Valeur endocrine des corps interrénaux des

Sélaciens. Présence de l'hormone corticale, type corticostérone. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **133**, 417.

171. Saunders (F.), Lackner (E.), Sydney (S.) et Schochet. — Etudes sur l'adsorption. L'adsorption de substances à activité physiologique sur le charbon activé. *Journ. Pharmacol.*, 1931, **42**, 169.

172. Shaw (F. H.). — The estimation of adrenaline. *Biochem. Journ.*, 1938, **32**, 19.

173. Schuler (W.), Bernhardt (H.) et Reindel (W.). — Die Tyraminbildung aus Tyrosin mit überlebenden Gewebsschnitten und deren Bezielung zur Adrenalinsynthese. *Zeitschr. physiol. Chem.*, 1936, **243**, 90.

174. Schuler (W.) et Wiedermann. — Über die Adrenalinsynthese im Reagenpleaze unter physiologischen Bedingungen. *Zeitschr. physiol. Chem.*, 1935, **233**, 235.

175. Schutz (F.). — Über die Wirkung von Organexrakten auf Adrenalin. *Biochem. Zeitschr.*, 1933, **265**, 282.

176. Seidell (A.). — Colorimetric determination of epinephrine in dessicated suprarenal glands. *Journ. of biol. Chem.*, 1913, **15**, 197.

177. Shidzno Kobayashi. — A new colorimetric method for the quantitative determination of adrenaline in the blood. *Japan Journ. Med. Sc.*, IV, *Pharmacol.*, **8**, n° 3; et *Proc. Japan Pharmacol. Soc.*, 1935, **9**, 152.

178. Stewart (G. W.). — Adrenalectomy and the relation of the adrenal bodies to metabolism. *Physiol. Rev.*, 1924, **4**, 163.

179. Sutter (H.). — Polyphenoloxydases. *Ergebn. Enzymforsch.*, 1936, **5**, 273.

180. Toscano Rico et Malafaya Baptista. — Inactivation de l'adrénaline par des extraits d'organes divers. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, 42.

181. Toscano Rico et Malafaya Baptista. — Action du glutathion réduit et de l'acide ascorbique sur la destruction de l'adrénaline par les ferments oxydants de la pomme de terre. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, 45.

182. Toscano Rico et Malafaya Baptista. — Inactivation de l'adrénaline par le méthylglyoxal, le glycéraldéhyde et l'acétaldéhyde. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, 545.

183. Tournade. — *In* Traité de physiologie normale et pathologique, Roger et Binet. Tome IV : Physiologie des glandes surrénales.

184. Trendelenburg. — Die Hormone. *Verl. Jul. Springer*, Berlin, 1929.

185. Ungar (G.) et Parrot (J. L.). — Influence des agents sympathicolytiques sur la transformation enzymatique de l'adrénaline en une substance hypotensive. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, 62.

186. Ungar (G.) et Parrot (J. L.). — Sur les rapports entre la substance libérée au cours de la vasodilatation antidromique et le corps hypotenseur produit par la transformation enzymatique de l'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, 1165.

187. Uteskii (A. M.). — La part jouée par l'acide lactique sur la libération et la fixation de l'adrénaline. D'après *Ukraïn. Biokhem. Zhur.*, 1936, **9**, 833.

188. Veil (C.). — Sur le mécanisme de la dilatation des cellules pigmentaires comme suite lointaine à l'injection d'adrénaline chez le poisson. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **132**, 860.

189. Viale (G.). — La détection chimique de l'adrénaline dans le sang. D'après *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1930, **5**, 1163.

190. Viale (G.). — Adrénalinémie et adrénalinurie. *Rev. sud-america Endocrinol., Immunol., Quiniotherap.*, 1933, **16**, 387.

191. Viale (G.). — Le dosage chimique de l'adrénaline dans le sang et des solutions organiques. *Arch. intern. de Physiol.*, 1933, **36**, 418.

192. Viale (G.). — Dosage de l'adrénaline dans le sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 267.

193. Viale (G.) et Crocetta (A.). — La recherche de l'adrénaline dans le sang et les humeurs. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1933, **8**, 443.

194. Vialli (Maffo) et Erspamer (Vittorio). — Action du formol sur l'adrénaline. *Arch. intern. Pharmac.*, 1936, **52**, 200.

195. Vinet (A.). — Sur le dosage de l'adrénaline par une nouvelle méthode colorimétrique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1939, **21**, 678.

196. Vinet (A.). — Recherches sur l'origine biochimique de l'adrénaline. Thèse doct. Sciences, Paris, 1940.

197. Weller (G.). — Nouvelle technique de dosage colorimétrique de l'adrénaline par une réaction avec l'iode. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 1308.

198. Whitehorn (J. C.). — A chemical method for estimating adrenaline in blood. *Journ. of biol. Chem.*, 1935, **108**, 633.

199. Yutaka Ino. — A recent use of the method of Autenrieth and Quantmeyer for the detection of adrenaline of the suprarenal capsule. *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1930, **4**, 93; et *Chem. Zentr.*, 1931, **1**, 2076.

200. Zangfrognini. — Eine neue kolorimetrische Methode der Adrenalinbestimmung. *Deut. Med. Wochschr.*, 1909, 1752.

TABLE DES MATIÈRES

Page

INTRODUCTION 1

PREMIÈRE PARTIE

Etude historique

CHAPITRE PREMIER. — LE DOSAGE CHIMIQUE DE L'ADRÉNALINE.. 5

I. — Dosage de l'adrénaline dans les capsules surrénales 7

II. — Dosage de l'adrénaline dans le sang et les humeurs 11

Technique de SHAW 14

CHAPITRE II. — L'ORIGINE BIOCHIMIQUE DE L'ADRÉNALINE 20

CHAPITRE III. — ETAT DE L'ADRÉNALINE DANS LE CAPSULES SURRÉNALES 25

I. — Etat physico-chimique de l'adrénaline dans la médullosurrénale 27

II. — Le cortex contiendrait-il de l' « adrénaline masquée » ? 32

III. — Le cortex ne contiendrait-il que des traces d'adrénaline ? 37

IV. — Le cortex ne contiendrait-il pas du tout d'adrénaline ? 38

CHAPITRE IV. — ETAT DE L'ADRÉNALINE DANS LE SANG 41

I. — Le problème de l'adrénalinémie physiologique.. 41

II. — Adrénaline efficiente et « complexe adrénalinique » du sang et des tissus 43

CHAPITRE V. — DESTINÉE DE L'ADRÉNALINE 45

I. — Organes capables d'inactiver l'adrénaline 45

II. — Nature du phénomène d'inactivation de l'adrénaline 46

III. — L'autoxydation de l'adrénaline *in vitro* 47

Pages

IV. — Les enzymes oxydant les polyphénols : les oxydases 50
V. — Action des oxydases sur l'adrénaline *in vitro*... 53
VI. — L'inactivation enzymatique de l'adrénaline dans l'organisme 54
VII. — La protection de l'adrénaline contre les systèmes enzymatiques 55
VIII. — Le problème de la dualité des effets pharmacodynamiques de l'adrénaline 56
IX. — La transformation de l'adrénaline en pigments.. 60
X. — La question de l'élimination urinaire de l'adrénaline 61

DEUXIÈME PARTIE

Recherches expérimentales

Chapitre premier. — Sur la propriété que possède l'acide trichloracétique de fixer le taux de l'adrénaline du sang. 65

Chapitre II. — Adrénalinophanèrèse. Existence probable dans le sang d'une substance adrénalinogène 69

Chapitre III. — Sur la localisation de la substance adrénalinogène dans le sang 75

Chapitre IV. — Hypothèses sur la nature de la substance adrénalinogène du sang et sur le cycle de l'adrénaline dans l'organisme 79

Conclusions 83

Bibliographie 87

Bordeaux. — Imp. E. Drouillard, 3, place de la Victoire. — N° 31.2174